



UNIVERSITÀ DI PISA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

“Disturbo post-traumatico da stress e tossicodipendenza:
revisione della letteratura e contributo sperimentale.
Eventi traumatici, eventi stressanti e reazioni ad essi
prima e durante la pratica tossicomane.”

Relatore:
Chiar.Mo Prof. Liliana Dell’Osso

Correlatore:
Dr. Prof. Icro Maremmani

Candidato:
Fabio Rugani

Anno Accademico 2009/2010

INDICE

RIASSUNTO	3
ANALOGIE FRA IL PTSD ED IL DISTURBO DA ABUSO DI SOSTANZE	5
EPIDEMIOLOGIA DELL'ABUSO DI SOSTANZE E DEL PTSD	5
COLLEGAMENTI TRA PTSD E ABUSO DI SOSTANZE: POSSIBILI MECCANISMI	11
NEUROBIOLOGIA DEI TRAUMI DELLO SVILUPPO E RISCHIO NEL PTSD/SUD	16
<i>Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene.....</i>	<i>16</i>
<i>Norepinefrina.....</i>	<i>23</i>
<i>Dopamina.....</i>	<i>27</i>
<i>Serotonina.....</i>	<i>30</i>
<i>Sistema recettoriale GABA/BDZ.....</i>	<i>33</i>
<i>Sistema recettoriale Glutammato/NMDA.....</i>	<i>34</i>
<i>Oppioidi endogeni.....</i>	<i>36</i>
<i>Neuroanatomia strutturale e funzionale.....</i>	<i>38</i>
<i>Fattori genetici.....</i>	<i>44</i>
IL PTSD NELL'ABUSO DI SOSTANZE	49
PARTE SPERIMENTALE.....	63
1. SCOPO.....	63
2. MATERIALE E METODO.....	64
2.1 <i>Campione.....</i>	<i>64</i>
2.2 <i>Strumenti di indagine.....</i>	<i>65</i>
2.3 <i>Procedura.....</i>	<i>78</i>
2.4 <i>Analisi statistiche.....</i>	<i>79</i>
3. RISULTATI.....	80
3.1 <i>Storia tossicomantica e periodi di osservazione.....</i>	<i>80</i>
3.2 <i>Presenza-Assenza di eventi stressanti prima e dopo l'inizio della pratica tossicomantica.....</i>	<i>82</i>
3.3 <i>Eventi stressanti prima e durante la tossicodipendenza, giudicati come i più importanti.....</i>	<i>83</i>
3.4 <i>N° di eventi stressanti avvenuti prima e durante la tossicodipendenza e reazioni ad essi.....</i>	<i>85</i>
4. DISCUSSIONE.....	87
5. CONCLUSIONI.....	90
BIBLIOGRAFIA	92

RIASSUNTO

Recenti dati epidemiologici, neurobiologici, genetici e di comorbidità clinica mostrano una correlazione evidente fra PTSD e disturbi da abuso di sostanze. Dopo una revisione della letteratura, questa tesi analizza, con metodiche standardizzate, gli eventi potenzialmente stressanti e le loro conseguenze emotivo-affettive in 82 soggetti tossicodipendenti da eroina prima e dopo l'inizio della pratica tossicomane per cercare di rispondere alle seguenti domande: esiste o meno un carico fortemente stressante prima dell'inizio della tossicodipendenza? Tale carico si modifica dopo l'inizio della tossicodipendenza? Vi è nel tempo una modifica del tipo degli eventi stressanti ed, infine, vi è una eventuale modificazione anche della reattività agli eventi stressanti prima e dopo l'inizio della pratica tossicomane? I risultati confermano l'importanza degli eventi di vita nella storia tossicomane dei nostri pazienti con la presenza di eventi di perdita e traumatici sia prima che dopo l'inizio della pratica tossicomane, dove il loro numero tende ad aumentare. La perdita di persone care, il divorzio dei familiari ed il sentirsi trascurato-abbandonato sono gli eventi giudicati più

importanti prima della tossicodipendenza. Tali eventi si ritrovano anche dopo, ma i tossicomani tendono a giudicare anche le conseguenze legali correlate alla pratica tossicomantica come eventi importanti. Minore frequenza ed importanza si rileva per gli abusi fisici e sessuali. Durante la pratica tossicomantica infine le reazioni tipiche del PTSD tendono ad essere applicate agli eventi stressanti con maggiore intensità. Le correlazioni fra PTSD e SUD sembrano quindi estendersi anche al piano clinico-sintomatologico di “spettro”.

Parole chiave: PTSD, SUD, eventi stressanti, reazioni emotivo-affettive, “spettro postraumatico”.

ANALOGIE FRA IL DISTURBO POST-TRAUMATICO DA STRESS ED IL DISTURBO DA ABUSO DI SOSTANZE

EPIDEMIOLOGIA DELL'ABUSO DI SOSTANZE E DEL PTSD

Dati epidemiologici mostrano frequenti associazioni tra il disturbo correlato a stress, come il disturbo post-traumatico da stress (PTSD), e i disturbi da abuso di sostanze.

Una grande maggioranza di pazienti tossicodipendenti sembra che abbia avuto esperienze traumatiche che rientrano tra uno o più criteri per la diagnosi di PTSD. Più di un terzo di essi ha soddisfatto i criteri per PTSD in atto e metà di loro per PTSD in anamnesi. La valutazione del trauma e del PTSD in abusatori di sostanze e, all'opposto, la valutazione dell'abuso di sostanze in pazienti con PTSD sembrano di fondamentale importanza nella pratica clinica ¹.

Alla luce di ciò, altri studi hanno esaminato l'associazione tra l'esposizione al trauma, il PTSD e l'uso di sostanze in un vasto campione di utilizzatori di sostanze afroamericani non in trattamento. Il 40% dei soggetti ha sperimentato un evento traumatico e quasi la metà di questi ha

poi sviluppato PTSD. In questo campione il precoce utilizzo di marijuana ed eroina e la dipendenza da alcool ed oppiacei sono stati associati all'esposizione di eventi traumatici per i maschi, mentre il precoce uso di alcool e la dipendenza da questo sono stati associati all'esposizione ad eventi traumatici per le femmine ².

Di recente si è visto come una storia di abuso fisico aumenti la possibilità che una donna faccia uso di alcool e altre sostanze ³. E' stato documentato anche un certo grado di specificità nei confronti della sostanza abusata, infatti la prevalenza di PTSD sembra più elevata nella dipendenza da sostanze rispetto a quella da alcool. Inoltre, il PTSD sembra essere un fattore di rischio indipendente per l'esito sfavorevole dei disturbi da uso di sostanze ⁴. Altri risultati suggeriscono che non è il PTSD in quanto tale, ma è la frequente presenza simultanea di PTSD e psicopatologie associate che conta maggiormente nella gravità dei disturbi da uso di sostanze in pazienti con PTSD ⁵.

In ultimo, il disturbo da stress post-traumatico è frequentemente associato ad altre diagnosi psichiatriche, e tra queste il disturbo da uso di sostanze è tra le più importanti. I disturbi in comorbidità in generale, e i

disturbi da uso di sostanze (SUD) in particolare, complicano frequentemente il decorso e l'esito del PTSD, e viceversa. Per meglio capire questa comorbidità, così da sviluppare nuovi trattamenti, è fondamentale esplorare quanto eventi di vita stressanti siano importanti nell'aumentare la vulnerabilità verso il PTSD e i disturbi da uso di sostanze, ed è altresì fondamentale esplorare le basi neurobiologiche dell'associazione tra questi due tipi di disturbi ⁶.

E' ampiamente dimostrato come esperienze sfavorevoli giochino un ruolo negativo e cruciale durante l'età dello sviluppo: in particolare un rapporto conflittuale tra i genitori sembra essere tra i fattori di maggior rischio per i disturbi mentali, per l'abuso di sostanze e la dipendenza da queste negli anni a seguire ⁷⁻¹⁰. Di conseguenza tutti i tipi di maltrattamenti durante l'infanzia, inclusi i maltrattamenti emotivi, sono considerati come gravi fattori di rischio per l'uso di sostanze durante l'adolescenza ¹¹, e l'abbandono affettivo è stato associato ad una maggior gravità nell'abuso di sostanze, particolarmente tra i soggetti di sesso femminile ¹².

Individui tossicodipendenti sostengono di aver percepito, in passato, elevato controllo da parte dei genitori e scarso affetto materno, che

rappresentano un esempio caratteristico di stile educativo caratterizzato da “freddezza emotiva”¹³, riportato anche nella storia di giocatori d’azzardo patologici¹⁴, in soggetti depressi¹⁵, in alcolisti¹⁶, in giovani delinquenti¹⁷ e, in generale, nei disturbi psichiatrici¹⁸. In una stima retrospettiva è stato riscontrato come nella storia dei tossicodipendenti¹⁹ sia frequente un disturbo del comportamento dei genitori, descritti come freddi, indifferenti, autoritari ed invadenti²⁰. Un'indagine psicometrica in un grande campione di studenti di scuola superiore ha mostrato una correlazione inversa tra cura e attenzione dei genitori verso i figli e segni di aggressività e di disadattamento sociale, a loro volta connessi alla sperimentazione di sostanze illecite²¹.

Analogamente, la mancanza di un'adeguata attenzione da parte dei genitori è stata recentemente identificata come un predittore di disturbi affettivi negli adulti²² e un'indagine prospettica ha dimostrato che l'abuso e l'abbandono di bambini si associano ad un aumentato rischio di depressione maggiore²³, suggerendo ancora una volta che situazioni educative disfunzionali durante lo sviluppo possano significativamente contribuire all’instaurarsi di alterazioni dell’umore e comportamenti

negativi e scarsamente controllati, che agiscono come possibili fattori di rischio per lo sviluppo di abuso di sostanze. Come precedentemente notato da Roy nei cocainomani ²⁴, esperienze negative durante l'infanzia, e in particolare la cattiva relazione genitori-figli, sembrano influenzare negativamente lo sviluppo della personalità, contribuendo probabilmente ad una disfunzione permanente delle monoammine del cervello, con una correlazione inversa tra la trascuratezza emotiva durante l'infanzia e i metaboliti di serotonina e dopamina nel liquor negli adulti. Ciò nonostante l'iperreattività dell'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) e del sistema nervoso autonomo, osservata in adulti con disturbi affettivi e dipendenza alcolica ²⁵⁻²⁹, potrebbe essere una permanente conseguenza del rifiuto e dell'abuso subiti durante l'infanzia; tutto ciò può contribuire allo sviluppo di una psicopatologia in età adulta ^{30,31}.

Vari studi clinici hanno valutato gli effetti a lungo termine di eventi stressanti durante lo sviluppo, come l'abuso infantile, il rifiuto dei genitori, o la perdita degli stessi. Precoci e gravi sofferenze o maltrattamenti causano una cascata di eventi neurobiologici che alterano lo sviluppo del cervello e aumentano il rischio di depressione, sintomi da deficit di

attenzione e iperattività (ADHD), disturbo borderline di personalità, disturbo dissociativo di identità e abuso di sostanze ³². In particolare, mettendo a confronto soggetti che non hanno sperimentato né una perdita né una separazione, la morte di un genitore si associa con maggiori livelli di cortisolo durante il giorno, suggerendo che la deprivazione affettiva indotta dal lutto durante l'infanzia può avere effetti duraturi sull'asse HPA, perfino in assenza di psicopatologia ³³. Di conseguenza, bambini che hanno sperimentato frequenti mancanze affettive dalle loro madri (in seguito a depressione materna, o all'uso che queste hanno fatto dell'assenza come strategia di controllo), hanno mostrato alti livelli basali di cortisolo, con sensibilizzazione nei confronti di uno stress successivo, deficit cognitivi e problemi sociali ed emotivi ³⁴.

Tenendo conto di tutte queste prove, un possibile squilibrio neurobiologico, che coinvolge sia la funzione catecolaminergica che quella dell'asse HPA, si può ipotizzare alla base, nell'uomo ^{35, 36}, della vulnerabilità alla dipendenza da sostanze e alla depressione, probabilmente come conseguenza di un'esposizione cronica allo stress durante l'infanzia. Per esempio, in individui tossicodipendenti si riscontrano, rispetto ai

controlli, livelli basali più bassi di acido omovanillico (HVA), e più alti di prolattina (PRL), di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e di cortisolo. Questi cambiamenti neurobiologici, rivelando un possibile squilibrio del sistema dopaminergico e dell'asse di risposta allo stress, sono associati ad una storia di esperienze avverse durante l'infanzia e ad una bassa percezione di cure genitoriali in soggetti cocainomani ed eroinomani ^{37, 38}. Esperienze di trascuratezza e di scarso attaccamento genitori-figli durante l'infanzia possono essere responsabili di una complessa disregolazione neurobiologica dell'asse HPA e dei sistemi dopaminergici, che giocano un ruolo cruciale nella suscettibilità al disturbo affettivo e alla tossicodipendenza.

COLLEGAMENTI TRA PTSD E ABUSO DI SOSTANZE: POSSIBILI MECCANISMI

Esiste una complessa relazione tra PTSD e abuso di sostanze e sono state elaborate alcune ipotesi per spiegare la correlazione neurobiologica tra questi due disturbi psichiatrici. Una prima ipotesi è che PTSD e SUD possano semplicemente condividere condizioni comuni di vulnerabilità che

colpiscono il cervello, creando una predisposizione ai disordini psichiatrici e comportamentali. In questo caso fattori genetici e ambientali, che entrambi influenzano le funzioni cerebrali e caratterizzano i tratti comportamentali e di personalità, potrebbero rendere, tramite processi in parallelo, gli individui contemporaneamente più sensibili allo stress o al trauma e più suscettibili all'abuso di sostanze. L'ipotesi che l'esposizione ad eventi traumatici di per sé aumenti il rischio di sviluppare un disturbo da uso di sostanze, non è stata dimostrata. La presenza di un rischio moderatamente più alto per la dipendenza da nicotina potrebbe essere un'eccezione. Il disturbo da stress post-traumatico potrebbe essere un fattore di rischio causale per il disturbo da uso di sostanze e di nicotina oppure, in alternativa, la contemporanea presenza di PTSD e questi disturbi potrebbe essere influenzata da fattori di rischio comuni diversi dall'esposizione al trauma³⁹.

Una seconda ipotesi è che gli eventi traumatici e le condizioni stressanti durante l'infanzia potrebbero indurre cambiamenti neurobiologici stabili che a loro volta contribuiscano non solo ai sintomi del PTSD o ai disturbi comportamentali correlati a stress, ma anche alla

vulnerabilità all'abuso di sostanze. Le alterazioni dei sistemi neurotrasmettitoriali dovute allo stress potrebbero anche essere responsabili dei disturbi correlati al trauma e contemporaneamente della propensione a sperimentare sostanze illecite, ad abusare di alcool e infine sviluppare dipendenza. Esperienze traumatiche o stressanti sembrano giocare un ruolo cruciale per quanto riguarda la vulnerabilità pre-esistente, inducendo un modello neurobiologico incline al rischio. In quest'ottica, l'aumentata esposizione ad esperienze spiacevoli durante l'infanzia pare in relazione a comportamenti ad alto rischio, alla diagnosi di disturbi da uso di sostanze, all'esposizione a traumi e allo sviluppo di disturbo post-traumatico da stress in età adulta.⁴⁰.

Una terza ipotesi di collegamento tra PTSD e SUD si basa sulla possibilità che le sostanze siano usate/abusate come tentativo di auto-terapia contro i sintomi negativi del PTSD. I pazienti con PTSD sono colti da ansia, da impulsività correlata all'aumento di reattività allo stress, da riduzione della capacità mnemonica, da grande emotività nei confronti dello stimolo connesso al trauma e iper-rappresentazione dei ricordi traumatici^{41, 42}. Sostanze illecite, farmaci e alcool, potrebbero essere usate

dai pazienti con PTSD per far fronte allo stress, ottenendo un sollievo temporaneo e migliorando il controllo degli impulsi.

La maggior parte dei dati pubblicati fin qui sostengono una linea per cui il PTSD precede la tossicodipendenza. Le sostanze sono inizialmente usate per modificare i sintomi del PTSD, ma una volta sviluppata la dipendenza, l'arousal che deriva dall'astinenza della sostanza può aggravare i sintomi di PTSD e contribuire così ad una ricaduta nell'uso della sostanza. Uno studio preclinico ha condotto all'ipotesi che nel PTSD il fattore di rilascio della corticotropina (CRF) e i sistemi noradrenergici interagiscano in modo tale da aumentare progressivamente la risposta allo stress e i pazienti usino sedativi, ipnotici, o alcool nel tentativo di interrompere questo progressivo incremento ⁴³. Tale punto di vista è stato supportato anche da altri autori, i quali suggeriscono che la rimozione dei ricordi del trauma e la sofferenza legata ad essi possano essere ottenuti dall'uso di sostanze e di alcool.

In alternativa, l'abuso di sostanze può predisporre tali individui a sperimentare eventi traumatici ¹ e pertanto il contatto con le sostanze o l'alcool può anche precedere lo sviluppo della sindrome completa del

PTSD, contribuendo probabilmente ad un aumento della suscettibilità individuale al PTSD. Secondo questa ipotesi, una storia di esperienze stressanti e traumatiche potrebbe avere in primo luogo indotto all'abuso di sostanze, mentre le alterazioni neurobiologiche causate dallo stress e dalle stesse sostanze potrebbero essere responsabili del successivo sviluppo di PTSD.

Va detto infine che in una grande percentuale di questi casi andrebbe considerata anche un'indefinita area in cui eventi stressanti, esperienze traumatiche e abuso di sostanze interagiscono tra loro senza che sia possibile riconoscere una sequenza ben definita nella storia clinica e nei relativi cambiamenti neurobiologici. In questi casi, molti pazienti non soddisfano a pieno i criteri diagnostici del DSM relativi al PTSD, sebbene mostrino chiari segni di stress e implicazioni traumatiche nella patogenesi dell'abuso di sostanze. I sintomi concomitanti di PTSD tra i consumatori di sostanze influenzano significativamente sia il quadro clinico sia gli esiti. Giovani adulti che presentano sia PTSD che SUD hanno percentuali molto più alte di consumo di sostanze in situazioni stressanti, come anche l'emotion-focused coping, rispetto al gruppo affetto solo da SUD. Un grave

PTSD è considerato predittore significativo di uso di sostanze in situazioni stressanti e l'emotion-focused coping è considerato mediatore di questa relazione ⁴⁴.

NEUROBIOLOGIA DELLE ESPERIENZE TRAUMATICHE DELLO SVILUPPO E RISCHIO NEL PTSD E NEL SUD

Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene

Esperienze traumatiche durante l'infanzia, come ad esempio i maltrattamenti, sono associate ad un aumentato rischio di disturbi da uso di sostanze e di alcool durante l'adolescenza e in età adulta. Bambini e adolescenti maltrattati mostrano una disregolazione dei sistemi di risposta allo stress e soffrono di un alterato sviluppo del cervello, che può condurre ad un'aumentata vulnerabilità verso psicopatologie come il disturbo da stress post-traumatico e la depressione. Queste patologie possono, a loro volta, aumentare il rischio in un adolescente o giovane adulto di sviluppare in futuro disturbi da uso di sostanze e di alcool ⁴⁵.

La disregolazione dell'asse HPA che si verifica in seguito ad eventi stressanti pare essere associata allo sviluppo dei disturbi da uso di sostanze,

infatti una pre-esistente iperattività dell'asse HPA e più alti livelli di cortisolo sembrano aumentare, negli adolescenti, il rischio di sviluppare depressione e SUD ⁴⁶. A riprova, studi condotti su donne con EDM (episodio depressivo maggiore) rilevano frequentemente un'iperattività dell'asse HPA. Altri studi effettuati in pazienti con PTSD suggeriscono che varianti geniche, il tipo di trauma e il periodo in cui si sviluppa l'evento stressante possono influenzare gli esiti del PTSD ⁴⁷, il quale è caratterizzato da iperattività dell'asse HPA ma anche da bassi livelli di cortisolo. Non è chiaro se il cortisolo giochi un ruolo eziologico o sia un epifenomeno di qualche altro processo. E' possibile che un ridotto cortisolo basale rifletta il risultato di stimoli inviati all'ipotalamo da regioni corticali e sub-corticali del cervello collegate all'aumentata vigilanza e sensibilizzazione al trauma, causate da precedenti eventi stressanti o fattori genetici ⁴⁸. L'esposizione ad una duratura e persistente stimolazione dell'asse HPA potrebbe aver condotto ad una sensibilizzazione del sistema deputato alla risposta allo stress in individui vulnerabili. Studi condotti usando il test di soppressione con basse dosi di desametasone e il test al metirapone (due agenti farmacologici che alterano la disponibilità dell'ormone dello stress

esercitando un feedback negativo sull'asse HPA) hanno rivelato che l'ipocortisolismo nel PTSD si presenta nel contesto di un' accresciuta sensibilità dell'asse HPA al feedback negativo glucocorticoide ⁶. La scoperta di un maggior legame e funzione del recettore glucocorticoide sostiene l'ipotesi di un' aumentata sensibilità al feedback negativo dell'asse HPA in pazienti con PTSD ⁶. A livello del sistema nervoso centrale sono stati misurati incrementi notevoli e prolungati della concentrazione di CRF nel fluido cerebrospinale (CSF) di pazienti con PTSD ^{8, 9}. L'evidenza di risposte deboli dell'ACTH alla stimolazione con CRF supporta l'ipotesi che il PTSD comporti alti livelli di attività ipotalamica del CRF e una corrispondente down-regulation dei recettori del CRF a livello ipofisario ⁶. Inoltre, un ridotto volume dell'ippocampo, la regione del cervello che maggiormente inibisce l'asse HPA, è una caratteristica cardine del PTSD ¹⁰. Considerati tutti insieme, questi cambiamenti neuroendocrini nel PTSD riflettono quindi le alterazioni dell'asse HPA in seguito all'esposizione ad eventi stressanti ^{6, 42}.

La disregolazione della funzione dell'asse HPA potrebbe rappresentare il più importante collegamento neurobiologico tra esperienze

traumatiche dello sviluppo (o disturbi relativi allo stress, come il PTSD) e disturbi da abuso di sostanze. Prove significative evidenziano, infatti, l'implicazione della funzione dell'asse HPA nella vulnerabilità all'abuso di sostanze. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è coinvolto in parecchi aspetti dell'auto-somministrazione di cocaina. Il corticosterone sembra essere cruciale nell'intraprendere l'uso di cocaina dal momento che l'auto-somministrazione di quest'ultima si associa ad alti livelli degli ormoni che sono ritrovati nello stress. Elevate concentrazioni di corticosterone in circolo aumentano anche la sensibilità alle basse dosi di cocaina, forse dovuta ad un fenomeno di sensibilizzazione associata, suggerendo che l'esposizione ad eventi stressanti possa aumentare la vulnerabilità individuale alla cocaina ⁴⁹. Inoltre la funzione dell'asse HPA sembra essere coinvolta nell'intensità del craving ^{50,51} e nelle ricadute indotte dagli eventi stressanti ^{52,53}.

Le anomalie dell'asse HPA pare contribuiscano allo sviluppo dei disturbi da uso di alcool e possano simultaneamente essere il risultato dell'abuso di alcool. Per esempio, la non fisiologica interazione tra i meccanismi dell'asse HPA e i sistemi serotoninergici sembra contribuire al

comportamento suicida e alla vulnerabilità verso l'abuso di sostanze negli adolescenti ⁵⁴. La funzione della serotonina può essere modulata da stimoli stressanti, come le esperienze avverse durante l'infanzia e la deprivazione materna ³³. In modo analogo col PTSD, come dimostrato in studi su figli di genitori dipendenti da alcool e da sostanze, le interazioni tra pre-esistenti alterazioni nell'area limbico-frontale e nelle funzioni dell'asse HPA, riflettono la vulnerabilità alla tossicodipendenza ⁵⁵. Sono state documentate associazioni tra alterata attività dell'asse HPA, storia familiare e dipendenza da alcool ⁵⁶. E' stata inoltre riscontrata un'ipoattività dell'asse HPA al momento del risveglio in soggetti adolescenti che hanno iniziato precocemente l'uso di cannabis rispetto ai consumatori tardivi, indicando probabilmente un aumentato rischio che i consumatori precoci vadano alla ricerca di stimolazioni per ristabilire normali livelli di arousal tramite l'uso di sostanze ⁵⁷. La sensibilità dell'asse HPA agli agenti stressanti nella storia di questi individui potrebbe essere responsabile dei loro bassi livelli di cortisolo, come precedentemente riportato nel PTSD.

Il CRF, ipersecretato in soggetti esposti a traumi e ad esperienze stressanti durante l'infanzia, sembra essere attivato durante il ritorno al

consumo di sostanze indotto dallo stress, così come nell'astinenza acuta da tutte le principali sostanze d'abuso. Negli individui dipendenti si è ipotizzato che il circuito CRF contribuisca a cambiamenti allostatici diretti ad una peggiore vulnerabilità alla ricaduta durante l'astinenza prolungata⁵⁸⁻⁶⁰. Analogamente con il PTSD, l'aumento del consumo della sostanza e l'astinenza producono un'attivazione del sistema cerebrale CRF extra-ipotalamico dell'amigdala estesa⁶¹.

Le varianti genetiche che incidono sull'affinità del recettore glucocorticoide (bassa affinità) modificano la reattività dell'asse HPA su vari livelli, esponendo il cervello a concentrazioni subottimali di cortisolo durante l'esposizione a stimoli stressanti, influenzando la risposta individuale allo stress e la capacità di coping⁶². Le alterazioni dell'asse HPA sono perciò implicate nella suscettibilità sia ai disturbi da uso di sostanze che ai disturbi correlati a stress.

Una risposta compromessa dell'asse HPA a stimoli stressanti, come ad esempio l'aggressività indotta sperimentalmente, è stata più volte analizzata in individui eroinomani in sindrome di astinenza⁶³, in soggetti con storia di uso di 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ("Ecstasy")⁶⁴,

in eroinomani sotto cura metadonica ⁶⁵, in adolescenti a rischio di abuso di sostanze ²⁴, suggerendo che la ridotta abilità nel far fronte allo stress possa essere attribuita ad una condizione psicobiologica premorbosa, in associazione ad un'aumentata attivazione simpatica.

L'esposizione ad eventi stressanti e a stimoli verso l'alcool produce un significativo e persistente aumento del craving. Ridotte risposte del cortisolo causate dallo stress si osservano in soggetti alcool-dipendenti rispetto al gruppo dei bevitori ricreazionali, dimostrando che eventi stressanti sono capaci di indurre un persistente stato di craving verso l'alcool negli alcolisti in astinenza, accompagnato dalla disregolazione dell'asse HPA e da risposte di arousal fisiologico ⁶⁶.

Gli effetti deleteri di precoci eventi stressanti, i maltrattamenti giovanili, le alterazioni accumulate nel circuito CRF del cervello e la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sono probabilmente coinvolte nelle patogenesi sia del SUD che del PTSD. D'altra parte l'adattamento dei sistemi noradrenergico, dopaminergico mesolimbico, del glutammato e dell'acido gamma-ammino-butyrico (GABA) è stato anche associato ad un aumento del rischio di tossicodipendenza correlata a stress. Gli effetti su

questi sistemi del continuo e cronico uso di sostanze agiscono sulla regolazione dello stress, sul controllo dell'impulsi, sulla ricerca compulsiva della sostanza e sulla suscettibilità alla ricaduta ⁶⁷.

Norepinefrina

L'iper-reattività del sistema nervoso autonomo, presumibilmente dovuto all'ipersecrezione di CRF, è una persistente conseguenza degli abusi infantili che può contribuire alla predisposizione per le condizioni psicopatologiche negli adulti ³¹. Una prolungata iperattività della componente simpatica del sistema nervoso autonomo, come dimostrato dalla frequenza cardiaca, dalla pressione sanguigna, dal livello di conduttanza della cute e da altri parametri psico-fisiologici, è stata descritta in pazienti con PTSD. Infatti un'aumentata escrezione urinaria di norepinefrina ed epinefrina e dei loro metaboliti è documentata nei veterani di guerra, in donne vittime di abusi, e in bambini con PTSD. Inoltre pazienti con PTSD manifestano un aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna, e un'aumentata risposta della norepinefrina (NE) di fronte a stress, come ad esempio la rievocazione di eventi traumatici. Un diminuito legame del recettore α_2 adrenergico delle

piastrine suggerisce ulteriormente la presenza di iperattività di NE in pazienti con PTSD ^{68, 69}. Campioni seriali hanno rivelato prolungati aumenti delle concentrazioni di NE nel CSF e aumentate risposte di NE e di CRF ad agenti stressanti psicologici in pazienti con PTSD ^{70, 71}. Da un punto di vista più ampio, l'aumentata (re)attività di NE a livello del SNC contribuisce plausibilmente alle caratteristiche del PTSD, incluse l'aumento della vigilanza, l'aumento dell'allarme e i ricordi terrifici preacquisiti ⁶⁹.

Studi prospettici hanno dimostrato che l'aumento della frequenza cardiaca e del rilascio periferico di adrenalina durante l'esposizione al trauma sono predittrici del successivo sviluppo di PTSD ^{72, 73} suggerendo nuovamente che i cambiamenti nel sistema simpatico potrebbero favorire il trauma o l'esposizione allo stress cronico e contribuire a una condizione di vulnerabilità.

Il coinvolgimento degli afferenti noradrenergici dell'amigdala estesa nell'ansia, nella ricaduta indotta dallo stress e nell'alterazione del sistema di ricompensa, riflette una funzione comune per quanto riguarda la modulazione dello stress durante la ricerca della sostanza ⁷⁴, attribuendo al

sistema simpatico, che potrebbe essere sregolato da esperienze avverse, un ruolo primario tra le correlazioni biologiche del comportamento della tossicodipendenza. Persistenti modificazioni neurobiologiche, tra le quali l'iperattivazione di CRF e di NE nell'amigdala estesa, formano un potente background motivazionale per la ricaduta nella dipendenza da alcool e da sostanze. A causa dell'iperattività di CRF e di NE, l'amigdala potrebbe giocare un ruolo chiave non solo nella mediazione delle memorie emotive e nel guidare la motivazione alla ricerca della sostanza, ma anche nel fornire una base per il rinforzo negativo associato all'astinenza, facilitando così il progressivo coinvolgimento nella spirale della tossicodipendenza ⁷⁵. In questo contesto la funzione dell'iper-secrezione di NE sembra rappresentare un forte legame tra PTSD e SUD.

Come nel PTSD, una condizione di aumentata vigilanza e aumentate risposte catecolaminergiche in condizioni di stress sono state riscontrate tra individui affetti da disturbi da uso di sostanze ^{64, 65, 76} e adolescenti sani con temperamento aggressivo ⁷⁷. Di conseguenza, adolescenti ansiosi hanno mostrato livelli aumentati di NE in risposta a stress psicologico indotto sperimentalmente ⁷⁸. Un modello neurobiologico comune delle alterazioni

della reattività del sistema simpatico nel gruppo in età di sviluppo potrebbe essere alla base della sensibilità al trauma e della vulnerabilità all'abuso di sostanze.

Tra la fine degli anni '60 e l'inizio degli anni '70, il sistema noradrenergico è stato identificato come un elemento chiave nella regolazione della ricompensa, sia naturale che indotta dalle sostanze. Studi preclinici hanno indicato che la NE è coinvolta in modo cruciale nel mediare la sensibilizzazione comportamentale, la scelta e la ricerca della sostanza ⁷⁹. I segnali noradrenergici dal nucleo del tratto solitario all'amigdala estesa, assieme all'aumentata trasmissione di CRF, sono risultati fondamentali per l'esperienza dell'astinenza acuta da oppiacei, così come anche per il ritorno alla ricerca di sostanze. La trasmissione di NE e di CRF nell'amigdala estesa è anche implicata nell'aumento dell'ansia durante la prolungata astinenza dal consumo cronico di oppiacei, cocaina, etanolo e cannabis ⁷⁴.

Livelli geneticamente definiti di catecolamine sono messi in relazione con il rischio di disturbi della personalità e abuso di sostanze, probabilmente concorrendo anche alla vulnerabilità al PTSD. Alti livelli di

catecolamine correlati alla bassa attività di una variante genica delle mono-ammino-ossidasi (MAO) sembrano associarsi con le forme più gravi e antisociali di tossicodipendenza ⁸⁰.

Dopamina

Molte prove indicano che la DA giochi un ruolo cruciale nel processo di ricompensa, ma è stata anche implicata nel condizionamento della paura. Inoltre, studi sull'uomo indicano che l'esposizione ad agenti stressanti aumenti il rilascio mesolimbico di DA, la quale, a sua volta, può avere un impatto sulla risposta dell'asse HPA. La disregolazione dell'asse HPA e l'alterazione nella neurotrasmissione mesocorticolimbica della DA sono anche descritte in bambini esposti ad esperienze avverse o ad eventi di vita stressanti, o in quelli particolarmente trascurati dai genitori ⁸¹. Questo fa ipotizzare che la disregolazione di questi sistemi giochi un ruolo in entrambi i disturbi di tipo dipendenza/affettività, e nel PTSD. In linea con questo punto di vista viene riferito un aumento dell'escrezione urinaria di DA e dei suoi metaboliti in pazienti con PTSD. Inoltre, variazioni genetiche nel sistema dopaminergico sono coinvolte nella modulazione del rischio per il PTSD ⁴².

La iperstimolazione continua del sistema dopaminergico, dovuta a stress cronico, potrebbe influenzare significativamente il circuito mesolimbico, inducendo sia una risposta nulla/compromessa alle ricompense naturali che una sensibilizzazione alle esperienze stressanti. Recenti studi hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di acido omovanillico (HVA), il metabolita della DA, negli individui tossicodipendenti e anche una relazione inversa tra i livelli di HVA e i markers di esperienze avverse durante l'infanzia, come ad esempio l'essere trascurati^{37, 82}.

Sebbene le sostanze di abuso possiedano vari e differenti profili neurofarmacologici, l'attivazione del sistema mesocorticolimbico, in particolare l'area tegmentale ventrale, il nucleus accumbens, l'amigdala e i circuiti dopaminergici della corteccia prefrontale, costituisce un meccanismo condiviso dal quale varie sostanze di abuso mediano i loro effetti acuti di rinforzo^{83, 84}. Un sistema dopaminergico danneggiato da un background di esperienze traumatiche durante lo sviluppo potrebbe costituire un'importante condizione di rischio per la suscettibilità ai disturbi da uso di sostanze.

In passato, la tendenza di topi ad assumere sostanze è stata riesaminata in relazione alla iperattività dopaminergica, che caratterizza gli animali inclini alle sostanze d'abuso ⁸⁵; aumenti delle concentrazioni di dopamina nel nucleus accumbens indotti dallo stress sono associati all'auto-somministrazione di anfetamine ⁸⁶. In modo analogo, in studi sull'uomo, si è visto che gli adolescenti risultano essere più sensibili alla ricompensa da nicotina, a causa del loro sistema glutammatergico eccitatorio ipersviluppato che facilita il rilascio di dopamina, e del loro sistema GABAergico iposviluppato che non ne inibisce il rilascio ⁸⁷.

La plasticità del sistema della dopamina in risposta alle esperienze stressanti e avverse è dimostrata da studi sulle concentrazioni nei recettori D2 della dopamina. Animali da esperimento tenuti in postazioni isolate hanno mostrato cadute nella concentrazione dei recettori D2, la cui ripresa si è avuta solo negli animali con uno stato sociale dominante ⁸⁸. Quelli più remissivi, rimasti con una bassa concentrazione dei recettori D2, hanno mostrato una più alta e significativa inclinazione all'auto-somministrazione di cocaina. Anche in questo caso, una storia di eventi avversi e stressanti e

relazioni sociali problematiche sembra incidere sul sistema della dopamina e influenzare lo stato d'animo e le reazioni comportamentali.

Serotonina

Evidenze indirette suggeriscono un ruolo per la serotonina (5-HT) nella fisiopatologia del PTSD, tra cui sintomi di impulsività, ostilità, aggressione, depressione e tendenza al suicidio. Un legame importante tra la neurotrasmissione di 5-HT e il PTSD è fornito dai dati che dimostrano l'efficacia terapeutica degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI). Inoltre, dati biochimici dimostrano che i pazienti con PTSD hanno i livelli sierici di 5-HT alterati, una bassa densità dei siti di uptake di 5-HT nelle piastrine e un'alterata risposta alla competizione serotoninergica sul SNC ^{68, 89}. Presi insieme questi dati indicano che l'anomala trasmissione di 5-HT può contribuire ai sintomi del PTSD come l'ipervigilanza, la tendenza ad essere facilmente allarmato, l'impulsività e i ricordi intrusivi. Una prova significativa associa la bassa funzione serotoninergica all'impulsività, all'aggressione (incluso la violenza estrema), e alla depressione ^{90, 91}, indicando che il danneggiamento del sistema

serotonergico potrebbe essere implicato in un'ampia gamma di disturbi psichiatrici.

L'incapacità a controllare gli impulsi, il processo anormale di apprendimento e un'alterata capacità di far fronte allo stress sembrano legati ad un deficit della serotonina anche in individui tossicodipendenti. Per esempio, risposte anomale ai challenge di d-fenfluramina, indicative di un basso livello di reattività del sistema della serotonina, sono state riscontrate negli eroinomani ⁹², in particolare in quelli che presentano un temperamento di tipo novelty-seeking ⁹³ e disturbi d' umore ⁹⁴. In modo analogo, una diminuita risposta serotonergica centrale agli agonisti della serotonina, è stata descritta in adulti con personalità impulsiva o con disturbi da uso di alcool. Come risultato, la disregolazione della funzione centrale serotonergica sembra contribuire non solo al comportamento impulsivo-aggressivo, ma anche ai disturbi da uso di alcool ⁹⁵.

Varianti geniche che influiscono sul trasportatore della serotonina e che modulano la funzione del sistema stesso sono stati collegati alla vulnerabilità all'abuso di sostanze, al modello novelty-seeking, all'aggressività e allo scarso rendimento scolastico. La frequenza del genotipo

short-short (SS) (polimorfismo della regione promoter del trasportatore della serotonina: 5-HTTLPR) è stato significativamente più alto tra i consumatori rispetto ai soggetti in astinenza. Quando è stato valutato l'intero campione, i punteggi totali medi per aggressività, novelty-seeking e la frequenza di insuccesso scolastico sono stati significativamente più alti in soggetti SS rispetto ai soggetti LL ⁹⁶. Analogamente, un basso livello di espressione del gene che codifica per il trasportatore 5-HTT, dovuto al polimorfismo del promoter "S", sembra essere associato alla tendenza al tabagismo tra gli adolescenti, insieme ad un aumentato rischio di sviluppare dipendenza da nicotina ⁹⁷ in soggetti eroinomani, particolarmente nel sottogruppo degli antisociali ⁹⁸, e alcolismo ⁹⁹.

Oltre alle condizioni di rischio indotte dalle varianti genetiche, lo stress in generale, e le esperienze avverse durante l'infanzia in particolare, sembra che abbiano un impatto sullo sviluppo del sistema serotoninergico, inducendo probabilmente una disregolazione di questo meccanismo inibitorio nel cervello ¹⁰⁰. Le scimmie che hanno sofferto di deprivazione materna durante l'infanzia sono risultate essere più paurose e aggressive, meno esploratrici, mostrano una tendenza al binge alcolico quando esposte

ad alcool, con una significativa riduzione delle concentrazioni del trasportatore di serotonina, legate ad esperienze stressanti precoci ¹⁰¹. Alla luce di ciò, questi risultati suggeriscono che, anche con riferimento alle disfunzioni di serotonina, tra SUD e PTSD può essere condiviso un possibile modello di vulnerabilità, in relazione a tratti psicobiologici individuali e a caratteristiche di personalità già evidenti in età di sviluppo.

Sistema recettoriale GABA/BDZ

Le alterazioni nel complesso recettoriale dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA) e nella neurotrasmissione del GABA sembrano influenzare gli effetti di rinforzo dell'alcool, delle sostanze di abuso e delle benzodiazepine. La modulazione cronica del complesso recettoriale GABA(A)/BDZ sembra giocare un ruolo maggiore nella disregolazione del sistema nervoso centrale durante l'astinenza da alcool. Inoltre il baclofen, agonista del recettore GABA(B), sembra in grado di prevenire le ricadute in una serie di disturbi da abuso di sostanze ¹⁰². In modo analogo, i pazienti con PTSD mostrano un basso numero di siti di legame per le BDZ sulle piastrine ³⁰. Gli studi di immagini SPECT e PET hanno rilevato una diminuzione del legame del recettore per le BDZ nella corteccia, nell'

ippocampo e nel talamo di pazienti con PTSD. Una bassa capacità del sistema inibitore GABAergico potrebbe essere alla base di un'aumentata sensibilità al trauma e ad eventi stressanti, ad uno stato di ipervigilanza e alla vulnerabilità in soggetti SUD/PTSD.

Sistema recettoriale Glutammato/NMDA

Il sistema recettoriale glutammato/NMDA è coinvolto nella plasticità sinaptica, nell'apprendimento e nella memoria, incluso il fenomeno ben conosciuto del potenziamento a lungo termine e dell'eccitazione estesa dei circuiti neuronali, portando ad un duraturo incremento nella comunicazione interneuronale. Questi processi sembrano essenziali sia nel consolidamento della memoria del trauma nel PTSD¹⁰³ che nel meccanismo di comportamento condizionato legato alla tossicodipendenza^{67, 104}. In aggiunta al suo ruolo nell'apprendimento e nella memoria, l'iper-esposizione al glutammato è associata ad eccitotossicità e, plausibilmente, potrebbe contribuire ad una perdita di neuroni nell'ippocampo e nella corteccia pre-frontale in pazienti con PTSD. Negli animali da esperimento, i fattori ambientali prenatali e post-natali incidono sulla concentrazione di glutammato. I cuccioli esposti a stress

gestazionale e i cuccioli di controllo allevati da una madre adottiva, sottoposti o meno a stress gestazionale, hanno mostrato livelli maggiori di dopamina e di recettori NMDA a livello delle aree corticali. Questi risultati suggeriscono che la normale espressione di DA e dei recettori di glutammato sia influenzata dalle esperienze in utero e dall'allattamento. In particolare, per i recettori corticali della dopamina e per i recettori NMDA nella corteccia cerebrale e nel nucleus accumbens, condizioni iniziali di stress come un'adozione potrebbero essere cruciali nell'influenzare le funzioni cerebrali ¹⁰⁵.

Una privazione materna ripetuta è associata ad alterazioni nelle attività del canale NMDA nel caudato-putamen di ratti adulti, e può essere responsabile della vulnerabilità al comportamento legato alla tossicodipendenza ¹⁰⁶. Anche in questo caso, il sistema NMDA sembra essere modulato da esperienze avverse precoci e da privazione sociale, confermando che la plasticità del circuito cerebrale può essere alla base dei disturbi legati a trauma e SUD. Il sistema glutamatergico gioca un ruolo cruciale nella dipendenza alcolica, offrendo obiettivi per l'azione dell'etanolo attraverso il suo antagonismo al sottotipo N-metil-D aspartato

(NMDA) del recettore del glutammato. La modulazione della funzione glutamatergica da parte dell'etanolo contribuisce alle conseguenze sia euforiche che disforiche dell'intossicazione da etanolo. Gli adattamenti all'interno dei sistemi glutamatergici sembrano contribuire alla tolleranza e alla dipendenza all'etanolo così come all'astinenza sia acuta che protratta. Le alterazioni nella funzione del recettore NMDA sembrano contribuire alle risposte soggettive all'etanolo e, perciò, anche al rischio di sviluppare alcolismo ¹⁰⁷; tali alterazioni sono ipotizzate in soggetti con storia familiare di dipendenza da alcool associata a depressione ¹⁰⁸. A tale riguardo, una condizione condivisa tra la vulnerabilità di NMDA, che predispone a reazioni emotive condizionate e alla sensibilizzazione allo stress, e i cambiamenti del sistema del glutammato causati da esperienze avverse durante l'infanzia, potrebbe aiutare a spiegare l'alto indice di comorbidità dell'abuso di alcool in pazienti con PTSD.

Oppioidi endogeni

I dati disponibili suggeriscono che una disfunzione a livello del sistema del reward oppioide sia collegata, in modo significativo, alla vulnerabilità all'abuso di oppiacei e che l'uso di eroina modifichi il tono

della neurotrasmissione dopaminergica mesolimbica nella funzione proenkefalinica mesolimbica ¹⁰⁹.

E' stato ipotizzato che le alterazioni negli oppioidi endogeni siano implicate nei sintomi di ottundimento, di analgesia indotta dallo stress, e di dissociazione nel PTSD. Gli oppioidi endogeni esercitano influenze inibitorie sull'asse HPA, mentre il naloxone, antagonista del recettore oppioide mu, aumenta l'attività dell'asse HPA bloccando un'influenza oppioidergica inibitoria sulla secrezione ipotalamica del CRF. È interessante notare che pazienti con PTSD mostrano una risposta esagerata dell'asse HPA al naloxone. E' stato inoltre dimostrato che il naloxone annulla l'analgesia nei pazienti con PTSD dopo l'esposizione a ricordi traumatici. Pazienti con PTSD mostrano aumentati livelli di beta-endorfine nel CSF suggerendo un'aumentata attivazione del sistema oppioide endogeno. Il naltrexone, antagonista del recettore oppioide, sembra essere efficace nel trattamento dei sintomi dissociativi e nei flashbacks in pazienti traumatizzati ^{42, 69, 110}. I sistemi di reward per le diverse sostanze che danno dipendenza convergono a formare un percorso comune in cui la beta-endorfina è l'elemento di modulazione. Oltre al ruolo del sistema oppioide

endogeno nella regolazione delle risposte allo stress, le beta-endorfine mostrano una funzione importante anche nella regolazione del reward nell'abuso di sostanze. Ciò è causato sia attraverso le interazioni con il sistema dopaminergico mesolimbico sia tramite i risultati che hanno un impatto sul processo di apprendimento e memoria ^{111, 112}.

Considerando il contributo dei sistemi oppioidi endogeni alla regolazione di queste funzioni, si potrebbe ipotizzare che la disinibizione e le alterazioni nelle attività dei loro recettori (come i sistemi oppioidi mu e delta) potrebbero contribuire ai disturbi del controllo degli impulsi ¹¹³ e potrebbero aumentare la disfunzione nella neuromodulazione che sta alla base della suscettibilità sia all'abuso di sostanze che al PTSD.

Neuroanatomia strutturale e funzionale

Una forte somiglianza sembra caratterizzare SUD e PTSD per quanto riguarda la morfologia cerebrale e la neuroanatomia funzionale. Sono stati identificati dei cambiamenti della struttura e funzione cerebrale in pazienti affetti da PTSD usando metodi di imaging cerebrale ¹¹⁴⁻¹¹⁶. Le regioni cerebrali che risultano alterate in pazienti con PTSD comprendono: ippocampo, amigdala e regioni prefrontali corticali, inclusa la corteccia

anteriore cingolata e orbito-frontale ¹¹⁴. Si è scoperto che queste aree sono coinvolte nei disturbi da tossicodipendenza con cambiamenti costanti in merito a percezione, processi decisionali, modelli motivazionali e apprendimento associativo alterato ^{61, 117}. Come per le modificazioni neuroendocrine, è difficile stabilire se stimoli stressanti costanti o un'esposizione a sostanze siano responsabili di questi cambiamenti oppure, in alternativa, se la vulnerabilità al trauma e all'uso di sostanze sia dovuta a cambiamenti strutturali e funzionali pre-esistenti nel cervello. Prove recenti su forti consumatori di cannabis di lunga data ¹¹⁸ hanno dimostrato la presenza nell'ippocampo e nell'amigdala di anomalie strutturali legate all'esposizione, suggerendo che l'uso delle sostanze possa aver contribuito alla vulnerabilità dei correlati neurobiologici del PTSD.

La riduzione del volume ippocampale nel PTSD potrebbe riflettere gli effetti tossici nel corso del tempo di un'esposizione glucocorticoide in continuo aumento oppure di una sensibilità glucocorticoide elevata, sebbene studi recenti suggeriscano che un ippocampo ridotto possa rappresentare un fattore di vulnerabilità pre-esistente per lo sviluppo del PTSD ¹¹⁹. Di conseguenza, l'esposizione ad un abuso precoce e ad uno

stress precoce è stata associata in entrambi i casi alla comparsa di anomalie epilettiformi dell' EEG, ad alterazioni nell'area del corpo calloso e ad un ridotto volume o ridotta densità sinaptica dell'ippocampo ¹²⁰. Lo sviluppo dell'apprendimento basato sul reward e del processo decisionale, e lo sviluppo del circuito neuronale che sta alla base di questi processi, sembrano essere influenzati negativamente da ambienti educativi ostili, caratterizzati da abuso e altre forme di maltrattamento. Adolescenti le cui madri manifestavano maggiori reazioni punitive ai loro comportamenti affettivi, mostravano, durante attività sperimentali, importanti cambiamenti nei volumi della corteccia cingolata anteriore dorsale sinistra, della corteccia orbito frontale bilaterale e dell'amigdala ¹²¹.

In alternativa, precedenti disfunzioni in queste regioni cerebrali potrebbero essere attribuibili a vulnerabilità individuali, come una condizione preesistente per quanto riguarda sia lo stress che l'esposizione a sostanze. Dati emergenti sui meccanismi neuronali di controllo degli impulsi evidenziano, in soggetti giovani, regioni cerebrali coinvolte nelle emozioni e nei processi decisionali, quali la corteccia prefrontale ventromediale, la corteccia anteriore cingolata e l'amigdala ¹²². Sono stati

osservati disturbi dell'attenzione a livello della corteccia prefrontale ventrolaterale in pazienti affetti da ADHD, e disfunzione del sistema di reward nella corteccia orbito-frontale di pazienti con disturbi della condotta. Queste scoperte, insieme al modello delle disfunzioni paralimbiche rilevato in bambini con disturbi della condotta durante condizioni di attenzione prolungata, avvalorano le teorie relative ad anomalie nei circuiti motivazionali orbito-frontali paralimbici presenti in individui con disturbi della condotta e ad un deficit dei circuiti dell'attenzione a livello fronto-cerebellare ventrolaterale in individui affetti da ADHD ¹²³.

Il ruolo funzionale dell'amigdala nel mediare sia la risposta allo stress che l'apprendimento emotivo indica che i cambiamenti in questa regione e nel suo sistema di connessioni possano essere coinvolti nella fisiopatologia del PTSD. Sebbene non ci sia una chiara prova di alterazioni strutturali dell'amigdala nel PTSD, studi di imaging funzionale hanno rivelato una iper-reattività dell'amigdala nel PTSD durante la presentazione di eventi traumatici, stimoli e altre rievocazioni ^{116, 124}. Pazienti con PTSD mostrano inoltre maggiori reazioni dell'amigdala a

stimoli emotivi generali che non sono associati a trauma, come ad esempio l'osservazione di volti espressivi ¹²³.

In modo analogo il sistema di reward cerebrale coinvolto nello sviluppo della tossicodipendenza include elementi chiave dell'amigdala estesa, con una maggiore reattività agli stimoli legati a sostanze ¹⁰⁴ e anche a stimoli presentati subliminalmente ^{42, 103, 125, 126}. Per aumentare la quantità di prove pertinenti al collegamento con il PTSD, si è visto che pazienti affetti da tossicodipendenza reagiscono in modo eccessivo non solo a stimoli legati al mondo delle sostanze ma anche ad immagini emotive e stressanti ^{127, 128}; questi dati lasciano intendere che sostanze ed esperienze traumatiche condividono probabilmente gli stessi circuiti cerebrali nell'indurre comportamenti condizionati. Prendendo in considerazione queste scoperte, il PTSD può essere mantenuto da un condizionamento di secondo ordine, in cui input pertinenti al trauma servono come stimoli incondizionati, in modo tale da diffondere risposte emozionali maggiori in seguito a svariati stimoli precedentemente neutrali, impedendone l'estinzione ¹²⁹, in piena analogia con l'apprendimento associativo senza l'estinzione stabilita dalle sostanze ¹³⁰.

L'estinzione è una forma di apprendimento inibitorio che sopprime una risposta precedentemente condizionata. Sia la paura che la ricerca della sostanza sono risposte condizionate che possono condurre ad un comportamento maladattativo quando sono espresse in modo inappropriato, manifestandosi rispettivamente sottoforma di disturbi d'ansia e tossicodipendenza. Uno studio recente indica che la corteccia mediale prefrontale (mPFC) è essenziale nell'estinzione dei comportamenti di paura e di ricerca compulsiva delle sostanze ¹³¹.

Sempre su questo argomento, pazienti con PTSD mostrano un basso volume della corteccia frontale ¹³², incluso un basso volume per quanto riguarda la corteccia cingolata anteriore (ACC) ^{133, 134}. Studi di imaging funzionale hanno rilevato bassi livelli di attivazione della corteccia mediale prefrontale in pazienti affetti da PTSD mentre rispondono a vari tipi di stimoli, come eventi traumatici ^{135, 136}, immagini e suoni di guerra ¹³⁷, racconti negativi non legati a traumi ¹³⁸, volti impauriti ¹³⁹, emotional stroop test ¹⁴⁰ e altri. Considerando la neuroanatomia della corteccia frontale in relazione alla dipendenza da sostanze, una ridotta materia grigia della OFC mediale potrebbe riflettere adattamenti a lungo termine

all'interno del circuito di apprendimento-ricompensa che è alla base del processo decisionale patologico ¹⁴¹.

Anche nel caso della corteccia frontale, è stato dimostrato che stress infantili influiscono sulla corteccia cingolata anteriore degli adulti, portandone ad una riduzione significativa del volume ¹⁴² e giocando forse un ruolo nella suscettibilità verso SUD e PTSD.

Fattori genetici

È stato dimostrato come le varianti geniche influenzino in modo significativo la vulnerabilità al PTSD, contribuendo inoltre al rischio di intraprendere l'uso di sostanze psicotrope e sviluppare tossicodipendenza ¹⁴³. Prove apportate da studi fatti su famiglie e gemelli suggeriscono un contributo di tipo ereditario nello sviluppo del PTSD. Ci sono inoltre prove riguardanti contributi ereditari relativi ad alcuni endofenotipi neurobiologici del PTSD, come un ridotto volume dell'ippocampo ¹⁴⁴ o una reattività dell'amigdala insolitamente elevata ¹⁴⁵. Uno studio ha collegato un polimorfismo del gene trasportatore della DA al rischio di PTSD. Un eccesso di SLC6A3 (9 alleli ripetuti) era presente in persone con PTSD. Questa scoperta implica che cambiamenti geneticamente determinati nella

reattività della DA possono contribuire al PTSD tra i sopravvissuti ad un trauma ¹⁴⁶. Diversi studi hanno indagato il polimorfismo del recettore D2 in relazione ai rischi di PTSD, tuttavia i risultati sono stati inconsistenti ¹⁴⁷. Infine, ci sono prove consistenti che collegano una variante a bassa espressione del trasportatore della serotonina, il cosiddetto allele “S” della regione polimorfica che codifica per il trasportatore di serotonina (5-HTTLPR), con la reazione allo stress e col rischio di sviluppare depressione come conseguenza dello stress quotidiano ⁴².

In modo analogo, il gene trasportatore di DA (9 varianti ripetute) sembra essere coinvolto nel comportamento di esternalizzazione di bambini ¹⁴⁸ a rischio SUD e nella dipendenza da sostanze con comorbidità antisociale ¹⁴⁹; il gene (allele A1) del recettore D2 è stato ampiamente studiato nell’ambito della dipendenza da sostanze e alcool ¹⁵⁰; il polimorfismo S (short) del trasportatore di 5HT è stato associato alla tossicodipendenza ^{98,99} che coinvolge probabilmente le risposte allo stress e l’ansia/disforia, che sono fattori importanti nella vulnerabilità iniziale, nel processo di tossicodipendenza e nelle ricadute ¹⁵¹.

Tuttavia, l'ipotesi secondo cui esperienze avverse durante l'infanzia, non solo varianti geniche individuali, possano contribuire a disfunzioni delle monoammine centrali in individui affetti da tossicodipendenza, è stata proposta precedentemente da Roy ²⁴, che ha rilevato una correlazione inversa tra l'abbandono emotivo durante l'infanzia e i metaboliti di serotonina e dopamina presenti nel CSF degli adulti. A questo riguardo, studi recenti si sono concentrati sulle possibili interazioni gene-ambiente (oppure gene-stress/trauma) esaminando gli effetti di esperienze stressanti dello sviluppo in individui con varianti geniche specifiche.

Un'interazione specifica tra gene e ambiente è stata individuata in pazienti con un disturbo borderline di personalità, suggerendo così un effetto sinergico che collega gravi vicende di vita col polimorfismo del gene trasportatore della serotonina (5-HTTLPR S/L) nello sviluppo dell'impulsività ¹⁵², che potrebbe essere un elemento fondamentale sia per il SUD che per il PTSD. In modo analogo, i soggetti bulimici portatori dell'allele 5-HTTLPR S, che hanno subito precedentemente degli abusi, mostrano un aumento dei livelli di comportamento asociale, confermando

così osservazioni precedenti sui nessi fenomenologici dello stress traumatico in portatori di allele 5-HTTLPR S ¹⁵³.

Considerando la patogenesi dei disturbi da abuso di sostanze, le esperienze avverse durante l'infanzia e il genotipo sembrano combinarsi portando allo sviluppo di vulnerabilità e caratteristiche psicobiologiche. L'associazione tra polimorfismo del trasportatore di 5-HT e l'uso di psicostimolanti risulta mediata dal tipo di relazione madre-figlio e dalla percezione di attaccamento parentale; entrambi sono attivi, come fattori ambientali e genetici, nella predisposizione ai disturbi da abuso di sostanze, soprattutto in soggetti aggressivi/antisociali ⁸². In modo simile, un ulteriore esempio di interazione tra geni ed ambiente nella suscettibilità all'abuso di sostanze è quello di adolescenti con allele S del gene 5-HTT e con relazioni familiari valutate come “neutre” o “cattive” che hanno mostrato un rischio di elevata frequenza di intossicazione alcolica pari a 12 fino 14 volte i valori normali; questo schema non è stato attribuito solo a fattori genetici od ambientali ¹⁵⁴. Inoltre, tra i soggetti che presentano il recettore D2 della dopamina con variante genica (allele A1), solo i pazienti del sottogruppo con eventi vitali stressanti nella loro storia clinica sono

ritenuti a rischio di alcolismo ¹⁵⁵. Risultati parlano dei genotipi come elementi che aumentano oppure diminuiscono i rischi causati da esperienze traumatiche. È stato scoperto che la variante genica con elevata attività che codifica per l'enzima MAO, capace di indurre bassi livelli di norepinefrina, protegge i bambini da conseguenze comportamentali e psichiatriche legate a gravi esperienze infantili e maltrattamenti, incluso il disturbo di personalità antisociale e l'abuso di sostanze ¹⁵⁶.

Di recente, la percezione di una ridotta attenzione materna, identificata come un fattore chiave intermedio nell'associazione tra il polimorfismo short-short (SS) del trasportatore della serotonina e l'uso di sostanze, ha suggerito che fattori genetici e un problematico comportamento genitoriale possano codeterminare una suscettibilità all'uso di sostanze. Durante controlli sui livelli di abbandono accertati dal questionario Child Experience of Care and Abuse (CECA-Q), il rischio relativo associato al genotipo SS mostra livelli fortemente più bassi, suggerendo un ruolo fondamentale per le esperienze infantili traumatiche nei confronti della tendenza a sperimentare sostanze ¹⁵⁷.

Considerando il legame tra la neurobiologia del SUD e del PTSD descritta in precedenza, questo tipo di interazione tra geni e stress, già osservata in studi riguardanti i comportamenti della tossicodipendenza e la conseguente vulnerabilità, potrebbe essere cruciale anche per il PTSD. Perciò studi sulla traumatologia evolutiva possono risultare fondamentali nel tentativo di provare a collegare la neurobiologia del PTSD legato a maltrattamento, con la neurobiologia dei disturbi da alcool e uso di sostanze e possono essere importanti anche per lo sviluppo di strategie precoci per la prevenzione dei disturbi da uso di sostanze e alcool in adolescenti e adulti.

IL PTSD NELL'ABUSO DI SOSTANZE

La diagnosi di disturbo post-traumatico da stress (PTSD) risale agli anni '80 ed è caratterizzata dall'osservazione di come, in conseguenza di una serie di eventi traumatici, sia possibile sviluppare una sindrome psichiatrica. Nasce a seguito di situazioni di guerra (reduci del Vietnam), ma ben presto viene applicato anche alla popolazione civile. Da subito mostra una forte comorbidità con altre patologie psichiatriche.

Concordemente all'osservazione del disturbo in situazioni di guerra è stato infatti osservato, soprattutto per i veterani della guerra del Vietnam, un parallelo abuso di sostanze, sia lecite che illecite. La presenza di tale comorbidità è stata in seguito dimostrata anche come sequela di gravi eventi traumatici nella popolazione civile ¹⁵⁸. La prevalenza lifetime dell'abuso di sostanze, che nella popolazione generale è compresa dall'8.1% al 24.7%, nelle persone affette da PTSD aumenta esponenzialmente, con un intervallo compreso tra il 21.6% ed il 43%. Nelle popolazioni "a rischio", quali i veterani di guerra, la percentuale di soggetti con PTSD che presenti un abuso di sostanze in comorbidità sale fino al 75% ⁴³.

L'abuso di sostanze complica il quadro clinico del PTSD che a sua volta condiziona ricadute più frequenti dopo eventuale disintossicazione dalle sostanze d'abuso. Gli abusatori di cocaina ed oppioidi sono il gruppo a maggior rischio per la comorbidità con PTSD. In tali pazienti, il tasso netto di PTSD sarebbe infatti circa dieci volte più alto che nei soggetti di controllo ^{43, 159}. Più in generale, la percentuale di PTSD lifetime negli

individui in trattamento per abuso di sostanze si aggirerebbe in un intervallo compreso tra il 30% ed il 60% dei casi ^{160, 161}.

In generale i pazienti abusatori di sostanze con PTSD hanno uno stile di vita potenzialmente pericoloso ^{159, 162-164}, presentano un'aumentata vulnerabilità per l'insorgenza del disturbo post-traumatico dopo l'esposizione ad un trauma ¹⁵⁸, e tendono ad usare le sostanze d'abuso come autoterapia ^{165, 166}. Mostrano anche scarse strategie di coping ¹⁵⁸.

La principale motivazione addotta dai soggetti con PTSD per l'abuso di sostanze è quella di trarre un sollievo sintomatologico. Alcune sostanze, quali ad esempio l'alcool, i cannabinoidi, gli oppiacei, sarebbero infatti in grado di ridurre l'ansia, l'irritabilità e i disturbi del sonno che sono presenti nel PTSD. Gli psicostimolanti, quali la cocaina e le amfetamine, i cannabinoidi e lo stesso alcool, agirebbero inoltre (almeno in fase iniziale) come euforizzanti, riducendo eventuali sintomi di apatia, abulia, passività ed evitamento che sono presenti nel PTSD. Rispetto ai disturbi del sonno sia l'alcool che, ad esempio, i tranquillanti/sedativi oltre ad agire come induttori, sopprimendo la fase REM del sonno, ridurrebbero l'esposizione degli individui affetti da PTSD ai sogni post-traumatici più terrificanti. Nel

tempo si stabilirebbe comunque un circolo vizioso. Parallelamente allo svilupparsi di una tolleranza alla sostanza d'abuso, l'individuo sperimenterebbe una nuova recrudescenza dei sintomi del disturbo post-traumatico da stress, con il bisogno di aumentare le dosi di assunzione giornaliera della sostanza ¹⁶⁷. Tale meccanismo sarebbe alla base dell'insorgenza di una dipendenza da sostanza. A loro volta, i sintomi da astinenza si sovrapporrebbero ai sintomi propri del PTSD, rinforzando ulteriormente il circolo ¹⁶⁸.

Nel PTSD sembra che l'assunzione di sostanze rappresenti piuttosto la norma che non l'eccezione soprattutto se questa assunzione assume un carattere sub-sindromico. Si rilevano infatti molti casi di uso sia di sostanze lecite che illecite in misura e con modalità tali da non configurare un quadro diagnostico secondo i criteri categoriali del DSM-IV ¹⁶⁹. Per queste ragioni il quadro clinico del PTSD va considerato, nella maggior parte dei casi, una situazione clinica complessa dove la sintomatologia del disturbo viene condizionata e parzialmente modificata dagli effetti specifici dell'assunzione di sostanze. Un ulteriore problema psicopatologico è dato dal possibile quadro di abuso/dipendenza da sostanze indotto in via

iatrogena. Un esempio può essere dato dalla doppia diagnosi PTSD-abuso/dipendenza da sedativi, ed in particolare da BDZ, somministrati inizialmente a scopo terapeutico ed in seguito oggetto di assunzione ripetuta a dosaggi crescenti da parte di alcuni soggetti.

Nell'analisi dei quadri psicopatologici complicati da assunzione di sostanze va tenuto conto che il PTSD, pur essendo classificato dal DSM-IV tra i disturbi d'ansia, ha in realtà un "cluster" sintomatologico eterogeneo e relativamente specifico che lo differenzia da altri disturbi dello stesso raggruppamento. L'autonomia nosografica di questo è giustificata dalla presenza di un evento stressante di particolare gravità collegato con la comparsa successiva di un quadro psicopatologico complesso sotteso da una fisiopatologia non presente in altri disturbi d'ansia.

La sintomatologia del PTSD può essere raggruppata in tre "clusters":

1. Intrusione-Ricorrenza; 2. Evitamento-Passività; 3. Iperarousal ¹⁶⁹. In ogni quadro clinico i tre gruppi di sintomi sono variamente rappresentati. Vi può essere una relativa prevalenza dell'uno o dell'altro in rapporto alle varie condizioni di stato e di decorso nonché del momento dell'osservazione. L'assunzione di sostanze, sia essa configurata nei quadri

categoriali di abuso, dipendenza, intossicazione e astinenza, o sia invece inquadrabile come una manifestazione sub-sindromica, può modificare in vario modo questa sintomatologia di base.

La dimensione **Intrusione-Ricorrenza** comprende ricordi spiacevoli iterativi e intrusivi dell'evento, sogni spiacevoli ricorrenti collegati al trauma, l'agire o il sentire come se l'evento traumatico si stesse ripresentando, il disagio psicologico e la reattività fisiologica in seguito ad esposizione a fattori esterni in rapporto diretto o indiretto con l'evento.

L'**Evitamento-Passività** è caratterizzato dall'evitamento persistente degli stimoli associati con i traumi e dalla attenuazione della reattività generale.

Si riscontrano riduzione della reattività affettiva, sentimenti di distacco e di estraneità, riduzione marcata degli interessi e della partecipazione ad ogni attività. Nel suo insieme questo quadro sintomatologico è espressione di una dimensione psicopatologica dove evitamento e componenti di tipo depressivo sono strettamente associati. L'**Iperarousal** comprende le difficoltà del sonno, l'irritabilità, la difficoltà di concentrazione, le esagerate risposte di allarme.

L'alcool per il suo effetto ansiolitico e tranquillante può indurre una riduzione temporanea della sintomatologia intrusiva-ricorrente ^{170, 171}. Può indurre anche un temporaneo miglioramento dei sintomi a connotazione depressiva dell'evitamento passività ¹⁷². L'alcool è la sostanza oggetto di uso improprio, abuso e dipendenza più utilizzata dai pazienti con PTSD nel tentativo di automedicazione. In effetti l'assunzione moderata di sostanze alcoliche nei soggetti normali agisce come sostanza psicoattiva ad effetto positivo in situazioni transitorie con caratteristiche di aumentato arousal ¹⁷². Nel caso del PTSD la presenza costante in misura accentuata dei sintomi di iperarousal induce l'assunzione ripetuta di alcool e la comparsa di fenomeni di dipendenza. Con l'uso prolungato il cluster sintomatologico tende ad aggravarsi. Le condizioni basali di apatia, abulia, astenia tendono a peggiorare e compaiono segni di discontrollo comportamentale e sintomi psicotici non presenti precedentemente nel quadro di base del PTSD.

La cannabis può agire in modo analogo all'assunzione di alcool riducendo i vissuti emotivi correlati ai fenomeni di ricorrenza ^{168, 173}. Con l'uso prolungato tende ad indurre una condizione di apatia-abulia (legata alla sindrome amotivazionale), senza incidere significativamente sull'entità

dell'intrusione e della ricorrenza. La cannabis può avere in fase acuta un effetto temporaneo positivo soprattutto sui vissuti soggettivi di tipo "depressivo" ¹⁶⁸, ma può accentuare il quadro di ritiro sociale e di apatia/abulia. Se si sviluppa un quadro di assunzione cronica sia i comportamenti di evitamento che la passività sociale appaiono nettamente aggravati. Diventano più evidenti, al punto di mostrarsi come dominanti, l'incapacità pragmatica e la difficoltà di infuturazione già presenti nel quadro sintomatologico del PTSD.

Gli psicostimolanti (cocaina, amfetamina), nonostante l'effetto euforizzante, peggiorano la sintomatologia intrusiva-ricorrente. I fenomeni dell'intrusione e della ricorrenza si accentuano, e compaiono alterazioni comportamentali che usualmente non fanno parte del quadro clinico del PTSD. In alcuni casi possono evidenziarsi episodi di discontrollo degli impulsi e di aggressività. In particolare l'assunzione di cocaina o di amfetamina ad alte dosi può favorire il manifestarsi di comportamenti violenti o di sintomi di tipo psicotico. Gli psicostimolanti sono sostanze di frequente abuso/dipendenza nei pazienti dove questo cluster sintomatologico "depressivo" di evitamento e passività è particolarmente

accentuato ¹⁷⁴. Gli psicostimolanti inducono a breve termine euforia, iperattività, aumento della fiducia in se stessi. Questa è la principale motivazione soggettiva e la ragione dell'abuso/dipendenza in questi pazienti ^{175, 176}. Va tuttavia rilevato che la loro assunzione comporta costantemente un peggioramento a livello degli altri cluster sintomatologici. Vengono inoltre favoriti comportamenti aggressivi e impulsivi ed è possibile la comparsa di episodi comportamentali di tipo violento. Talvolta questi comportamenti possono essere associati a vissuti di tipo psicotico. Gli psicostimolanti non sono in genere la sostanza ricercata in modo elettivo dai pazienti dove il cluster sintomatologico di iperarousal è particolarmente accentuato. La loro assunzione peggiora nettamente sia in fase acuta che in fase cronica la sintomatologia di base ¹⁵⁹. In particolare, la bassa soglia di tolleranza alla frustrazione, i disturbi del sonno, l'irritabilità e le risposte di allarme possono diventare dominanti nel quadro clinico.

Le sostanze psicotomimetiche complicano costantemente il quadro clinico per l'induzione di fenomeni allucinatori, deliranti e schizofrenosimili. Talvolta possono essere presenti alterazioni dello stato di coscienza.

Quasi costantemente in questi casi si verifica un netto accentuarsi dei fenomeni di discontrollo comportamentale. Talvolta i ricordi e i vissuti dell'evento traumatico vengono inglobati nei contenuti deliranti e il comportamento ne può essere di conseguenza più o meno pesantemente influenzato. Queste sostanze possono essere assunte per ricercare un "distacco dalla realtà". Il problema psicopatologico e diagnostico in questa doppia diagnosi non è legato tanto ai fenomeni di dipendenza, che sono in genere scarsi, ma alla comparsa di quadri psicotici e di iperattivazione acuta che non sono caratteristici del PTSD. In una prospettiva di diagnosi differenziale va tenuto presente che sintomi di tipo psicotico pur presenti nel PTSD ¹⁷⁷ sono rari e che la loro presenza nel quadro sintomatologico globale deve sempre far sospettare un abuso di sostanze psicostimolanti o comunque un'assunzione anche occasionale di sostanze ad azione allucinogena o dissociativa. Alcune sostanze psicotomimetiche come l'ecstasy sono state proposte come co-adiuvanti della psicoterapia nel trattamento del PTSD ¹⁷⁸.

I tranquillanti e i sedativi non sembrano avere un'influenza significativa sul fenomeno della intrusività-ricorrenza. Essi tuttavia

possono essere assunti inizialmente per ridurre l'ansia che si accompagna a questi sintomi. L'inefficacia terapeutica può portare a fenomeni di abuso/dipendenza con aumento progressivo delle dosi nel tentativo di controllare la sintomatologia. La comparsa di una dipendenza da sedativi si accompagna alla caratteristica sintomatologia di quest'ultima. I tranquillanti e i sedativi possono essere abusati anche per la loro azione anti-evitamento, ma sono utilizzati con notevole frequenza dai pazienti in cui i sintomi di iperarousal dominano la sintomatologia. Vengono spesso prescritti a scopo sintomatico ma, data la loro rapida efficacia e la loro buona tollerabilità divengono spesso oggetto di autoprescrizione. Le BDZ sono le sostanze più frequentemente utilizzate ad alti dosaggi data la loro facile reperibilità e il loro basso costo, ma talvolta è possibile riscontrare anche un loro abuso/dipendenza ^{166, 179, 180}.

In conclusione, nella doppia diagnosi del PTSD si verifica, in modo più accentuato rispetto ad altri casi di doppia diagnosi, il fenomeno del potenziamento reciproco tra cluster sintomatologici e sostanze oggetto di abuso. Ogni cluster sintomatologico può infatti essere selettivamente aggravato dall'assunzione di specifiche sostanze. A sua volta l'assunzione

di determinate sostanze può manifestare un aggravamento dei sintomi specifici per tale assunzione se essa si inserisce su un cluster sintomatologico specifico. Una seconda conseguenza dell'assunzione di sostanze nel PTSD è il cambiamento del relativo peso di vari cluster sintomatologici in funzione delle modificazioni sintomatologiche dall'abuso/dipendenza. Il quadro clinico basale può infatti mutare in rapporto all'azione specifica delle varie sostanze. Ciò ha delle conseguenze sul piano terapeutico in quanto l'intervento basato sulla dominanza sintomatologica può non centrare l'obiettivo fondamentale rappresentato dalle caratteristiche iniziali del disturbo. Una terza conseguenza dell'abuso/dipendenza da sostanze in comorbidità con il PTSD è la comparsa di sintomi "nuovi" o comunque non specifici per quest'ultimo, come il discontrollo comportamentale o quadri psicotici conclamati. Va infine rilevato come, soprattutto in alcuni casi di assunzione subsindromica di sostanze che non soddisfano i criteri diagnostici dell'abuso e dipendenza, alcuni sintomi possono essere attenuati dall'azione farmacodinamica della sostanza assunta. Ad esempio, è stato riportato che in un gruppo di veterani affetti da PTSD l'assunzione di alcool, cannabis e

oppioidi induceva una riduzione della sintomatologia, che invece era accentuata dagli psicostimolanti ¹⁸¹.

Il PTSD è associato frequentemente ad altri disturbi psichiatrici, in particolare al SUD. Inoltre il SUD può complicare il percorso clinico del PTSD, che a sua volta influenza il percorso clinico del SUD. Queste due malattie hanno profonde ed importanti correlazioni e poche ipotesi sono in grado di spiegare il legame neurobiologico che lega questi due disturbi psichiatrici. Sicuramente fattori genetici e ambientali possono far sì che soggetti risultino maggiormente predisposti a stress e traumi e, allo stesso tempo, più vulnerabili verso lo sviluppo di PTSD e di SUD. Da un lato rappresentano un comune substrato delle due malattie alterazioni presenti sia in neurotrasmettitori specifici come dopamina, serotonina, CRF e oppioidi endogeni, sia nel sistema nervoso autonomo con elevati livelli di catecolamine. Dall'altro lato giocano un ruolo importante anche profondi disordini nell'asse HPA e cambiamenti morfologici e strutturali su alcune aree del sistema nervoso centrale che possono alterare le funzioni del controllo esecutivo e del processo decisionale. Un'altra conferma di questo legame neurobiologico è data dall'osservazione di una maggiore incidenza

di sviluppo di SUD in coloro che sono affetti da PTSD, i quali spesso ricorrono all'uso di sostanze per avere sollievo temporaneo e controllo degli impulsi, e anche dalla presenza di forme più o meno palesi di PTSD in soggetti affetti da SUD. Certamente similitudini e differenze fra PTSD e SUD sostengono la necessità di studi clinici per meglio chiarire questi rapporti reciproci.

PARTE SPERIMENTALE

1. SCOPO

Scopo principale di questo studio è la rilevazione degli eventi potenzialmente stressanti e delle loro conseguenze emotivo-affettive in un campione di soggetti tossicodipendenti da eroina prima e dopo l'inizio della pratica tossicomane. In particolare saranno analizzati nel dettaglio i tipi di eventi stressanti, facendo riferimento a quanto è riportato in letteratura, suddividendoli in eventi di perdita ed eventi potenzialmente traumatici. Fra i vari eventi saranno analizzati quelli, che a detta dei pazienti, sono stati i più significativi. Saranno quindi studiate le reazioni dei pazienti a questi eventi (sia nell'insieme, sia per quelli ritenuti più gravi), le modalità di rievocazione, l'evitamento e l'ottundimento delle emozioni riguardo all'evento ritenuto più grave, i comportamenti disadattivi che ne sono derivati e lo stato generale di arousal. Infine saranno valutati i tratti caratteristici della personalità a rischio per il disturbo post-traumatico da stress (PTSD). Le ipotesi da testare sono: 1) la presenza o meno di un carico fortemente stressante prima dell'inizio della

tossicodipendenza e l'incremento o meno di tale carico dopo l'inizio della tossicodipendenza; 2) la specificità o meno degli eventi stressanti nel possibile determinismo della pratica tossicomana; 3) una modifica del carico stressante prima e dopo l'inizio della pratica tossicomana; 4) una eventuale modificazione della reattività agli eventi stressanti prima e dopo l'inizio della pratica tossicomana.

2. MATERIALE E METODO

2.1 *Campione*

Sono stati considerati **82** tossicodipendenti reclutati presso i Servizi territoriali per le Tossicodipendenze (SerT) di Pisa, Lucca e Viareggio nel periodo trascorso tra aprile e agosto 2010. L'età media dei pazienti era 35.91 ± 10.6 anni (minima 17, massima 61). La maggioranza dei pazienti erano maschi (74.4%), non coniugati (69.5%) con meno di 8 anni di istruzione (54.9%). Al momento della rilevazione il 37.8% erano senza lavoro, con il capofamiglia impiegato (53.7%), in sufficienti condizioni economiche (90.2%) e abitavano in famiglia (54.9%). Il 92.7% del campione in esame proveniva dal Centro-Nord Italia e il 96.3% da grossi

centri urbani. La totalità del campione risiedeva al Centro-Nord di cui il 96.3% in grossi centri urbani. I dettagli sono riportati nella *tabella I*.

2.2 Strumenti di indagine

2.2.1 Scheda per la rilevazione dell'abuso di sostanze (AbSo)

L'AbSo è una intervista guidata in eterovalutazione articolata in diversi settori ¹⁸².

La **patologia somatica** indagata include le patologie epatiche maggiormente riscontrabili nella tossicodipendenza, la patologia vascolare, quella gastroenterica, i problemi sessuali, la situazione di interesse odontoiatrico; viene inoltre riportata la situazione immunitaria sia a livello di interessamento del sistema linfoghiandolare, sia per i problemi HIV correlati fino allo stato di AIDS conclamato.

La rilevazione dello **stato psichico all'ingresso** può essere affrontata anche da un medico non specialista; vengono infatti indagati grandi settori della psicopatologia facilmente differenziabili fra loro. Il problema dell'*insight* si riferisce alla coscienza o meno del soggetto di avere una malattia di ordine cronico, provocata dall'uso stesso della

sostanza, al di là delle problematiche che hanno o meno favorito l'incontro con la sostanza stessa. Mancanza di insight viene rilevata quando il soggetto ritiene di avere un problema solo "di testa" e che potrà essere risolto solo con il suo sforzo di volontà. Per disturbi della **coscienza** basterà rilevare uno stato di obnubilamento del sensorio non dovuto ad uno stato di intossicazione o di astinenza. La **memoria** è indagata nel suo insieme, senza distinzione fra difetto di fissazione o di rievocazione; l'**ansia** comprende la presenza di panico o uno stato di ansia generalizzata, più naturalmente quadri fobici (fobia semplice o fobia sociale) e i quadri ossessivo-compulsivi. Nell'**umore** basta la presenza di umore depresso, ipomaniacale o francamente maniacale. I disturbi del **sonno** sono rilevati in maniera aspecifica; per l'**alimentazione** vengono considerati sia il rifiuto del cibo non legato alla pratica tossicomana o la presenza di abbuffate non sotto l'azione di sostanze d'abuso. L'**aggressività** comprende la presenza di violenza, la ripetuta distruzione di oggetti, la forte irritabilità, il negativismo, la sospettosità, l'aggressività verbale; un item a parte evidenzia l'aggressività autodiretta sotto forma di propositi suicidari,

tentativi di suicidio, ma anche come autolesionismo fisico; infine viene indagata la presenza di *deliri* ed *allucinazioni*.

La parte riguardante la situazione **socioambientale** è distinta per studenti e lavoratori, per soggetti non coniugati e coniugati e riguarda i problemi connessi con lo studio o con il lavoro ed i rapporti con i familiari, con l'ambiente sociale, con gli eventuali partners. Si indaga poi la vita sessuale e la capacità di gestire la propria socializzazione nei riguardi del tempo libero. Il giudizio è espresso dal paziente in maniera dicotomica “soddisfacente vs non soddisfacente”. Infine un'ultima sottosezione riporta se il soggetto ha subito arresti, se ha riportato condanne, se ha procedimenti legali in corso.

La quarta sezione indaga l'**abuso di sostanze** anamnestico e comprende le voci *Alcolici*, *Oppioidi* (morfina, eroina, metadone illegale), *Depressori del SNC* (Anestetici, Sedativi, Tranquillanti, Ipnotici), *Stimolanti del SNC* (Anfetamine, Cocaina, Dopaminergici del tipo amineptina), *Allucinogeni* (Allucinogeni classici: mescalina, psilocibina, peyotal, LSD; Allucinogeni di nuova generazione come l'estasy-MDMA e la fenciclidina-PCP-pane degli angeli), *Cannabinoidi*, *Gas e collanti*. Il

poliabuso di sostanze è da intendersi come ***Poliabuso primitivo*** e deve comprendere 3 o più sostanze durante la fase precedente all'ingresso in terapia. Infine viene indagato il ***Poliabuso secondario***, ossia quello che spesso si verifica nei programmi metadonici quando il soggetto è sottomedicato con i farmaci agonisti.

La **Clinica dell'Abuso di Eroina** è riferita al momento della rilevazione. L'***assunzione di eroina*** è espressa in una scala categoriale utilizzabile però anche per analisi metriche a cinque valori (saltuaria, settimanale, plurisettimanale, giornaliera, plurigiornaliera). Le ***modalità di assunzione*** comprendono 4 tipi autoescludentisi: l'uso di oppiacei interferisce, infatti, in maniera diversa con la possibilità di raggiungere un certo grado di adattamento sociale. Il livello più basso di questa scala, e che corrisponde al massimo grado di disadattamento è rappresentato dai cosiddetti ***consumatori da strada (junkies)***. In essi spesso si assiste al fenomeno del poliabuso di sostanze e alla incessante richiesta di prescrizioni mediche, a volte anche al limite della legalità, di qualunque sostanza possa alleviare il dolore delle crisi di astinenza o possa saziare il "craving" per l'eroina. Altissima è, inoltre, la percentuale di attività

criminoso volte al reperimento dei soldi per la o le “dosi giornaliere”. Estremamente difficile è anche l’approccio terapeutico che essi rifiutano. All’opposto gli ***stabili o conformisti (stables)*** conducono una esistenza apparentemente ben uniformata alle convenzioni sociali. Spesso riescono a mantenere un’attività lavorativa anche di relativa importanza e non vanno incontro a problemi con la legge. Non amano la vita di gruppo con altri tossicodipendenti. I ***distruttori o violenti (junkies)*** sono immersi nella sub-cultura della droga e vivono in luoghi e situazioni spesso ai limiti della legge quando non in aperto contrasto con regole o convenzioni. Non hanno un lavoro onesto e spesso si dedicano ad attività criminali per sopravvivere. Sono dediti anche a manifestazioni di aggressività senza motivo e solo per il gusto di provocare sofferenza nella vittima. Coloro che ***vivono in due mondi (two worlders)*** non disdegnano le attività criminoso e la vita insieme ad altri tossicodipendenti, ma spesso hanno un lavoro regolare; rappresentano la quota di eroinomani più pericolosa socialmente per i gravi inconvenienti che essi possono provocare sul lavoro, sia nel momento dell’intossicazione acuta che in quello della sindrome da astinenza. I ***solitari (loners)***, infine, non sono coinvolti nella cultura della

droga, non hanno un lavoro fisso e spesso vivono più con sovvenzioni dello Stato che non con il provento di attività criminose. Molto spesso sono portatori di gravi problemi psicopatologici (Schizofrenia simplex), che il concomitante comportamento tossicomano rende molto difficili da diagnosticare e trattare adeguatamente. Un item è dedicato alla rilevazione dell'esistenza o meno in passato di periodi di *periodica astinenza* come *pattern d'uso*. La *fase clinica* rappresenta la storia naturale della tossicodipendenza. *Stadio dell'incontro o della "luna di miele"*. Nel soggetto normale non assuefatto, una somministrazione di oppioidi produce effetti particolarmente marcati verso il polo positivo della sensazione di benessere. L'individuo sperimenta un estremo senso di calma e rilassatezza non disgiunto da una certa dose di euforia che tuttavia è ben diversa da quella da selettiva attivazione del sistema dopaminergico, come si riscontra nell'uso di cocaina e anfetaminosimili. Generalmente l'uso della sostanza è saltuario e il soggetto esterna la convinzione di poterlo interrompere volontariamente ed in ogni momento. Non si assiste all'estrinsecazione di un vero e proprio comportamento tossicomano, non vi è tendenza ad aumentare la dose e neppure il desiderio irresistibile di

usarla. Non si rilevano chiari segni di sindrome di astinenza. Spesso la situazione è sottovalutata sia dal paziente che dall'ambiente sociale, incapace di cogliere i fini segni di una disforia che tende sempre più a prendere campo. *Fase intermedia o delle dosi crescenti.* Mantenendo costante la dose, via via gli effetti euforigeni tendono a scomparire, mentre cominciano a farsi strada sintomi di segno opposto, legati alla sindrome di astinenza che si sviluppa parallelamente all'istaurarsi della tolleranza. Il soggetto da "normale" è diventato assuefatto al farmaco e per riprovare la sensazione di euforia dovrà aumentare la dose della sostanza, ma, per lo stesso meccanismo, sempre più grave sarà la sintomatologia contropolare. Il bisogno della sostanza si fa sempre più "imperativo" e continuando l'abuso di oppiacei, oltre alla necessità di incrementare la dose, si giungerà ad un punto in cui il polo euforico non sarà più raggiungibile ed il soggetto oscillerà fra una normalità sempre più difficile da ottenere ed un sempre più grave malessere psicofisico della sindrome da astinenza. E' questa la condizione di un tossicodipendente scompensato o "a rota". Nei casi più gravi si assiste alla fase della "depravazione", in cui il soggetto è totalmente orientato, con ogni mezzo, lecito o illecito, morale o immorale

alla ricerca della sostanza. *Fase delle ripetute disintossicazioni o della “porta girevole”*. Dopo un periodo più o meno lungo di dipendenza, l'impossibilità a reperire la sostanza nelle quantità necessarie o la presa di coscienza delle proprie condizioni psicofisiche sollecita l'eroinomane a intraprendere dapprima tentativi di disintossicazione autogestiti e poi a rivolgersi ai presidi socio-sanitari. A questo punto inizia il calvario del comportamento recidivante. Alla richiesta di assistenza che, “dopo aver toccato il fondo”, il soggetto esterna, spesso con motivazioni sincere, si assiste, in genere, a prese di posizioni rigide da parte degli operatori del settore volte a “liberare velocemente” l'individuo dal tossico ed a instaurare programmi di rieducazione psicologica o sociale (interventi psicoterapici o comunitari). Spesso si assiste così alla “porta girevole”, un drammatico alternarsi di stare in cura, uscire, ricadere, essere arrestati, ricoverati in ospedale, tornare in cura, e così via. Tutto questo non fa che perpetuare la sensazione di inguaribilità che si impossessa dei tossicodipendenti e negli altri la convinzione quanto mai errata che essi siano inguaribili. Inoltre è in questo periodo che maggiore è il rischio di morte per “overdose”; infatti in un soggetto tossicodipendente in

disintossicazione si assiste alla progressiva diminuzione della tolleranza agli oppiacei e alla contemporanea insorgenza di una appetizione verso la sostanza che conduce ad un uso saltuario di eroina. Il ricorso ad una dose uguale a quella assunta nel periodo di tolleranza potrà in questo caso provocare una “overdose”. Dal punto di vista della *nosografia* i dipendenti da eroina possono essere suddivisi in *reattivi*, *autoterapici* e *metabolici*.

Tossicodipendenti “Reattivi”. Spesso l’assunzione della droga rappresenta una risposta a problematiche di interazione sociale e familiare o di inserimento al gruppo. In questo caso l’abuso di sostanza è inquadrabile nella normale crisi adolescenziale a cui possono concomitare particolari aspetti della personalità dell’individuo e dell’ambiente che lo circonda senza tuttavia essere in presenza di gravi disturbi della personalità o del carattere. La mancanza di uno strutturato senso critico impedisce il rigetto di un’offerta inutile, dannosa, ma ben organizzata come quella dell’eroina. In genere l’eroina è dotata della proprietà di indurre barriere psicologiche verso un suo acquisto, ma ci sono momenti della vita di un adolescente in cui, per così dire, la guardia è bassa. Il quadro clinico dominante in questi individui è quello della “luna di miele”, protratta nel tempo, ma l’uso

continuativo può condurre ad un'evoluzione sfavorevole di "dipendenza".

Per questi soggetti sono indicati gli interventi psicoterapici e rieducazionali, supportati se necessario da un intervento psicofarmacologico con antagonisti per gli oppiacei. *Tossicodipendenti "autoterapici"*. E' stato notato che non sempre si ricerca nella droga l'effetto euforizzante, ma inizialmente spesso il soggetto "ricerca attivamente una sostanza che lo liberi da sintomi disforici e trova che gli oppiacei realizzano ciò meglio di altre categorie di farmaci". Si propone in altre parole, per una parte dei soggetti che si avvicinano alla droga, il concetto di ricerca della sostanza come inconscio tentativo di autoterapia per disturbi psicopatologici preesistenti che dalla droga stessa trarrebbero giovamento. Tale concetto ha trovato, anche se in modo parziale e non univoco, conferma nella ipotesi del ruolo delle endorfine nella psicopatologia. Si è cercato di evidenziare tale ruolo con strategie diverse utilizzando antagonisti oppiacei nel trattamento di disturbi psichici; valutando i risultati della somministrazione di endorfine; indagando i livelli basali di endorfine nei pazienti psichiatrici; stimolandone la liberazione endogena mediante la provocazione di dolore o stress o

l'applicazione di elettrodi nel cervello. Nonostante i risultati di queste ricerche non abbiano permesso a tutt'oggi una visione chiara del problema, è molto probabile che un'autosomministrazione di oppiacei in ragione della loro azione antidepressiva, antipanca e antipsicotica possa verificarsi, in situazioni di scompenso psicopatologico, in soggetti che sono andati incontro ad esperienze depressive, psicotiche, di panico, di fobia sociale o di agorafobia spesso misconosciuti dai familiari e anche dal medico. Solo la diagnosi precoce e il trattamento della forma primitiva possono impedire lo svilupparsi di una forma di dipendenza metabolica.

Tossicodipendenti “metabolici”. Comunque si sia verificato l'incontro tra adolescente ed eroina, dopo due anni circa di fase intermedia e soprattutto durante la fase della “porta girevole” siamo in presenza di un quadro di eroinismo cronico caratterizzato da sindrome da astinenza, appetizione per la sostanza, comportamento recidivante. Per questi soggetti è indicato un trattamento con farmaco sostitutivo a lungo termine, con supporto psicologico e sociale in vista di una disintossicazione tardiva.

La sezione successiva indaga i **trattamenti** sia **pregressi** che **attuali**. Vengono considerate come terapie la *Comunità Terapeutica* (CT),

i trattamenti *psicofarmacologici* anticraving, le *psicoterapie*, i programmi di *disintossicazione a breve termine* con *agonisti* o *antagonisti*, i trattamenti di *mantenimento* con *agonisti* o *antagonisti*. Nel caso di trattamenti con *agonisti* può essere registrato anche il **dosaggio di metadone**.

Sul piano trasversale possono, infine, essere registrate l'età del primo contatto con la droga, l'età dell'uso continuativo, la durata della dipendenza, l'età del primo contatto terapeutico.

2.2.2 Questionario “Trauma And Loss Spectrum - Self Report Instrument”, versione Lifetime (TALS-SR)

Il **TALS-SR**^{183, 184} è un questionario di auto-somministrazione che indaga la presenza o assenza di eventi di perdita ed eventi traumatici che possono essere stati sperimentati durante il corso della vita e le reazioni che il paziente può aver avuto in seguito a tali eventi. Queste reazioni possono costituire manifestazioni e/o fattori di rischio per lo sviluppo di PTSD.

Lo strumento di indagine è costituito da **116 domande** articolate in 9 domini. Ciascuna domanda prevede una risposta dicotomica del tipo Si/No.

Il **primo dominio** (domande 1-10) esplora la presenza di eventi di perdita, quali rottura di un rapporto sentimentale, un divorzio in famiglia, la morte di un amico o di un familiare, etc.

Il **secondo dominio** (domande 11-37) è relativo alle possibili reazioni che il paziente può aver avuto in seguito agli eventi descritti nel dominio 1, come difficoltà nell'accettare la perdita, presenza di immagini ricorrenti e dolorose correlate ad essa, auto-rimprovero, etc. Alla fine di questo dominio è presente anche una sezione di 7 domande che esplorano le funzionalità interpersonali del paziente, ad esempio il bisogno di prendersi cura di qualcuno, la difficoltà a chiedere aiuto, etc.

Nel caso il paziente non abbia sperimentato nessuno degli eventi di perdita elencati nel dominio 1, passa direttamente al **dominio 3** (domande 38-58), il quale esplora la presenza di eventi potenzialmente traumatici che possono averlo turbato o sconvolto, come gravi discussioni in famiglia, abusi fisici, arresti, gravi malattie, incidenti, ed altro. Nel caso il paziente abbia risposto “no” anche a tutte le domande del dominio 3, passa direttamente all'ultimo dominio del questionario.

Nel **dominio 4** (domande 59-76) il paziente indica quale sia l'evento di perdita o potenzialmente traumatico (identificati nei domini 1 e 3) che ritiene sia stato il peggiore o più grave e deve fare riferimento ad esso nel rispondere alle domande successive, che indagano le possibili reazioni fisiche ed emotive a tale evento.

Il **dominio 5** (domande 77-85) è relativo alla rievocazione della perdita o evento, mentre il **dominio 6** (domande 86-96) esplora la presenza o meno di evitamento e ottundimento delle emozioni. Comportamenti disadattivi sono indagati nel **dominio 7** (domande 97-104), ad esempio se il paziente, in seguito all'evento, ha mai intrapreso comportamenti rischiosi o desiderato di non essere sopravvissuto. Il **dominio 8** (105-109) è relativo all'arousal, mentre il **nono** ed ultimo (domande 110-116) esplora ulteriori caratteristiche di personalità e fattori di rischio, che non hanno trovato campo nei domini precedenti.

2.3 *Procedura*

Per quanto riguarda i periodi di vita a cui fare riferimento per la rilevazione degli eventi stressanti si è utilizzato l'età dell'uso continuativo

di eroina come punto principale di riferimento. Il primo periodo di osservazione comprende quindi gli eventi occorsi al paziente prima dell'uso continuativo dell'eroina, Il secondo periodo si conclude all'epoca della seconda intervista. I pazienti sono stati valutati 2 volte a distanza di qualche settimana. Nella prima valutazione è stata raccolta l'anamnesi tossicomantica e gli eventi compresi fino all'uso continuativo di eroina, nella seconda solo gli eventi durante la pratica tossicomantica. Tutti i soggetti davano il loro consenso informato, orale, all'utilizzo in anonimato dei questionari per scopi di ricerca.

2.4 *Analisi statistiche*

Dopo un'analisi descrittiva dei dati, e lo studio di distribuzione gaussiana delle variabili inerenti gli eventi stressanti e le reazioni emotive agli stessi, le differenze prima e dopo l'inizio della pratica tossicomantica, sono state testate attraverso il “*Wilcoxon Matched-Pairs, Signed-Ranks test*”. Questa analisi consente, infatti, di analizzare le differenze per variabili che non presentano una distribuzione gaussiana, come si è verificato nel nostro studio. Il test rappresenta, dunque, l'equivalente di un

T-test per dati appaiati quando i valori delle deviazioni standard si avvicinano troppo ai valori della media aritmetica.

3. RISULTATI

3.1 *Storia tossicomantica e periodi di osservazione*

Come si può osservare nella *tabella II*, su 82 pazienti esaminati in questo studio, 30 (36.6%) erano affetti da patologie somatiche e, in egual numero, presentavano una psicopatologia. 31 soggetti (37.8%) riferivano problematiche a livello lavorativo, 52 (63.4%) familiare, 39 (47.6%) inerenti alla sfera sessuale, 39 (47.6%) inerenti al tempo libero, mentre le problematiche legali erano presenti in 44 soggetti (53.7%). Nel campione esaminato si riscontrava un'elevata percentuale di poliabuso, pari al 70.7% (58 pazienti). Per quanto riguarda l'assunzione delle sostanze indagate, il 97.5% (78 pazienti) presentava un utilizzo giornaliero; i soggetti definiti come "stables" erano 33 (41.3%), caratterizzati dalla conduzione di una esistenza apparentemente ben uniformata alle convenzioni sociali. La maggior parte dei pazienti in esame (81.3%) riferiva di aver intrapreso in maniera autonoma periodiche astensioni dall'uso delle sostanze e un

numero ancora superiore, pari al 90% del campione, si presentava durante la fase clinica della “porta girevole”. I tossicodipendenti “metabolici” erano il 96.3% (77 soggetti), caratterizzati da sindrome da astinenza, appetizione per la sostanza, comportamento recidivante. I tossicodipendenti “reattivi” erano il 3.8%, mentre non erano presenti tossicodipendenti classificabili come “autoterapici”. Per quanto riguarda i trattamenti pregressi, 28 pazienti (35%) erano al primo contatto con un servizio territoriale. L’età dell’uso continuativo della sostanza di abuso principale era di 20 ± 5 (minimo 13, massimo 43) e la durata della dipendenza, espressa in mesi, di 178 ± 113 (minimo 5 mesi, massimo 36 anni). Tra i soggetti analizzati l’età del primo contatto terapeutico era di $24.\pm7$ (minimo 16, massimo 60).

Per quanto riguarda il periodo di osservazione (in mesi), i pazienti hanno riferito gli accadimenti vitali prima dell’inizio della pratica tossicomane per un periodo di 246 ± 64 mesi (range 156-516). La durata del secondo periodo di osservazione è stata di 174 ± 113 mesi (range 5-436). Nello specifico 56 (68.3%) pazienti sono stati osservati per un periodo di pratica tossicomane inferiore al periodo antecedente la pratica

tossicomantica, 25 (30.4%) per un periodo maggiore e 1 (1.2%) per periodi analoghi. Questa differenza è risultata statisticamente significativa ($z=-3.96$ $p=0.0001$).

3.2 Presenza-Assenza di eventi stressanti prima e dopo l'inizio della pratica tossicomantica

La *tabella III* mostra la presenza-assenza di eventi stressanti (di perdita e potenzialmente traumatici) nei nostri pazienti.

Per quanto riguarda gli eventi di perdita, 11 pazienti (13,4%) riferiscono l'assenza di eventi di perdita nel periodo precedente l'uso delle sostanze, mentre nel periodo successivo se ne ritrovano 5 (6,1%). Nel passaggio da prima a dopo l'inizio della pratica tossicomantica 3 (3.7%) pazienti vanno incontro dalla presenza all'assenza di eventi di perdita, 9 (11.0%) sperimentano per la prima volta eventi di perdita e 70 (85.3%) rimangono invariati. Queste variazioni non sono significative dal punto di vista statistico.

Per quanto riguarda gli eventi potenzialmente traumatici l'assenza di eventi si ritrova in 4 (4.9%) soggetti prima dell'inizio della pratica tossicomantica e in 3 (3.7%) dopo. 4 (4.9%) hanno eventi traumatici solo

dopo l'inizio della pratica tossicomantica e 3 (3.7%) passano dalla presenza all'assenza di eventi traumatici. La stragrande maggioranza (75, 91.4%) rimane esposta agli eventi traumatici. Anche questa differenza non è statisticamente significativa.

Considerando eventi traumatici ed eventi di perdita nel loro insieme, il 97.6% dei pazienti rimane esposto agli eventi nel passaggio fra prima e dopo l'inizio della pratica tossicomantica. 1 solo (1.2%) si libera da eventi traumatici ed 1 solo (1.2%) sperimenta eventi stressanti solo dopo l'inizio della pratica tossicomantica. Ovviamente anche queste differenze non sono statisticamente significative.

3.3 Eventi di perdita e potenzialmente traumatici, prima e dopo l'inizio della pratica tossicomantica, giudicati come i più importanti

La *tabella IV* riporta gli eventi stressanti ritenuti più importanti (più gravi) dai nostri pazienti. Tra quelli avvenuti prima dell'inizio della pratica tossicomantica e riferiti come peggiori si ritrovano nell'ordine: morte di un caro amico o familiare (28.4%), divorzio dei genitori (9.9%), sentirsi trascurato e abbandonato (6.2%), ripetute e gravi discussioni in famiglia, stupro, "gravi malattie, importante intervento chirurgico o altre procedure

mediche stressanti”, essere stato testimone di un evento disturbante (4.9%), rottura con un partner sentimentale, perdita o morte di un animale domestico, fallimenti a scuola o sul lavoro, arresti o incriminazioni, incidenti gravi o infortuni, (3.7%), “cambiamenti indesiderati di abitazione, scuola, lavoro, persone vicine”, aborti o feti nati morti, azioni disciplinari subite (2.5%). Meno frequenti sono state le rilevazioni di separazioni da figure importanti, molestie o prese in giro, essere stato oggetto di violenze fisiche, eventi avversi sul piano della salute o quello economico, essere stato oggetto di un crimine o essere stato disturbato da un racconto di eventi stressanti subiti da altri (1.2%).

Dopo l’inizio della pratica tossicomantica appaiono importanti ancora la morte di un caro amico o familiare (40.7%), essere arrestato o incriminato (14.8%), una rottura sentimentale o con un amico (8.6%), la separazione da un partner o un amico, il divorzio, l’aborto, una grave malattia (3.7%), cambiamenti ambientali, sentirsi trascurato o abbandonato, lo stupro, essere stato testimone di un evento disturbante (2.5%). Meno frequentemente sono stati rilevati ripetuti fallimenti a scuola o sul lavoro, violenze fisiche, denunce, minacce (1.2%).

3.4 Numero di eventi stressanti (eventi di perdita e potenzialmente traumatici) avvenuti prima e dopo l'inizio della pratica tossicomana e reazioni ad essi

Le variazioni nel numero di eventi e nelle reazioni agli stessi è riportato nella *tabella V*.

Durante la storia tossicomana, i pazienti riferiscono di aver sperimentato un maggior numero di eventi stressanti, rispetto al periodo precedente il contatto con le sostanze. La frequenza degli eventi sperimentati risulta più elevata sia per quanto riguarda gli eventi di perdita sia per quelli potenzialmente traumatici. Nel passaggio da prima a dopo l'inizio della pratica tossicomana per 43 pazienti (52,4%) gli eventi di perdita aumentano, per 24 (29,3%) diminuiscono e per 15 (18,3%) rimangono invariati.

I risultati emersi dal campione in esame evidenziano come, durante la tossicodipendenza, i pazienti presentino maggiori reazioni agli eventi di perdita. Con l'inizio della pratica tossicomana, in 41 pazienti (50,0%) tali reazioni aumentano, per 20 (24,4%) diminuiscono e per 7 (8,5%) rimangono invariate.

Per quanto riguarda l'evento riferito come più grave, è durante il periodo di abuso delle sostanze che si verifica una maggiore capacità

rievocativa, infatti nel post-incontro per 34 soggetti (41,5%) tale reazione aumenta, per 24 (29,3%) diminuisce e per 22 (26,8%) rimane invariata. Sempre inerenti l'evento più grave accaduto, sono riportati con frequenza maggiore anche l'evitamento e ottundimento delle emozioni e nel passaggio da prima a dopo l'inizio della tossicodipendenza per 38 (46,3%) tali reazioni aumentano, per 23 (28,0%) diminuiscono e per 19 (23,2%) rimangono invariate. In modo analogo si osserva un aumento anche per i comportamenti disadattativi, dal momento che per 46 (56,1%) tali reazioni aumentano, per 13 (15,9%) diminuiscono e per 21 (25,6%) rimangono invariate. Infine, durante la pratica tossicomane si verifica anche un aumento dell'arousal, infatti risulta maggiore in 35 soggetti (42,7%), mentre diminuisce solo in 19 (23,2%) e per 26 (31,7%) rimane invariato. Questi valori risultano avere una differenza statisticamente significativa tra il periodo post-incontro con le sostanze e quello precedente. Non si ha significatività nei dati emersi tra il prima e il dopo l'abuso di sostanze per quanto riguarda le caratteristiche di personalità e i possibili fattori di rischio per lo sviluppo di un PTSD.

4. DISCUSSIONE

Eventi stressanti sono molto comuni prima dell'inizio della pratica tossicomane e solo nel 13.4% dei soggetti intervistati non si è potuto risalire ad eventi di perdita e nel 4.9% ad eventi potenzialmente traumatici.

Il numero dei pazienti che non riferiscono eventi, nonostante il periodo di osservazione successivo all'inizio della pratica tossicomane sia inferiore a quello antecedente, tende a diminuire anche se in modo non statisticamente significativo. In letteratura il rapporto fra eventi di vita, stress cronico ed inizio della pratica tossicomane è ben documentato ¹⁸⁵

⁶⁷. Si ritiene che l'esposizione ad eventi traumatici incrementi notevolmente il rischio di diventare tossicodipendenti. Per esempio per Mills e collaboratori il rischio è di 2.38 volte superiore rispetto all'assenza di eventi traumatici ¹⁸⁶.

Gli eventi stressanti significativi più frequenti nei nostri pazienti prima dell'inizio della pratica tossicomane sono risultati essere la morte di un caro amico o familiare, il divorzio dei genitori e il sentirsi trascurato e abbandonato. Questi dati sono congrui con quanto riportato in letteratura dove fra i predittori principali di rischio di addiction si ritrovano proprio la

morte dei genitori, il loro divorzio e il sentirsi trascurati o abbandonati ⁶⁷, all'opposto nel nostro campione il ruolo degli abusi sembra essere presente, ma in minore frequenza. Dopo l'inizio della pratica tossicomanica permangono importanti gli eventi di perdita (morte di familiari o amici cari, o partner sentimentali). Compaiono inoltre, come ci saremmo aspettati, eventi stressanti legati ai comportamenti criminali tipici della pratica tossicomanica (arresti ed incriminazioni per reati di spaccio e/o violenze per il procacciamento delle sostanze di abuso). Nell'insieme i nostri dati, mentre non si discostano da quelli della letteratura per la frequenza ed il tipo di eventi pre-pratica tossicomanica, evidenziano l'importanza degli eventi stressanti legati ai comportamenti criminali della tossicodipendenza. A nostra conoscenza, infatti, non vi sono studi che abbiano paragonato l'incidenza di eventi stressanti prima e dopo l'inizio della pratica tossicomanica negli stessi soggetti. Il dato di un aumento degli eventi stressanti dopo l'inizio della pratica tossicomanica, da noi rilevato, nonostante il periodo di osservazione pre-tossicomanico sia superiore all'altro, può non stupire se si considera che lo stile di vita dei tossicomani spesso favorisce il rischio di esposizione ad eventi traumatici ¹⁸⁶. Tuttavia

appare singolare che gli stessi eventi di perdita che avrebbero dovuto condurre alla pratica tossicomana non siano limitati al periodo pre-tossicomano, ma tendano ad aumentare nel periodo successivo. La tossicodipendenza almeno dai dati del nostro studio sembrerebbe si essere interessata nella sua insorgenza dagli eventi vitali di perdita e potenzialmente traumatici ma sembrerebbe anche e forse di più condizionarne l'accadimento di questi durante la pratica tossicomana.

Un'altra nozione comune in letteratura è che i soggetti tossicodipendenti diventano durante la pratica tossicomana più sensibili allo stress ^{67, 76-78} e meno sensibili alla gratificazione ^{187, 188}. Nei nostri pazienti aumentano dopo l'inizio della pratica tossicomana le reazioni agli eventi di perdita, le modalità di rievocazione degli eventi più gravi, come anche l'evitamento ed ottundimento delle emozioni, i comportamenti disadattativi e l'arousal. Non solo quindi aumenta la reattività agli stressors ^{127, 128}, ma anche aumentano tutte quelle caratteristiche emotive che si ritrovano nel PTSD. Questo fatto conferma a livello clinico di life-events le similitudini biologiche e cliniche già evidenziate tra PTSD e SUD.

Gli eventi vitali nei tossicodipendenti non sarebbero quindi importanti solo nel favorire il primo contatto con la sostanza d'abuso, o nel condizionare il decorso della malattia incrementando il craving per le sostanze d'abuso ⁶⁷, ma l'aumento nei pazienti dell'intensità della reazione durante la pratica tossicomane configurerebbe una sorta di spettro del disturbo post traumatico da stress.

5. CONCLUSIONI

Questo studio conferma l'importanza degli eventi di vita nella storia tossicomane dei nostri pazienti. Eventi di perdita e traumatici si ritrovano sia prima che dopo l'inizio della pratica tossicomane ed il loro numero tende ad aumentare nonostante la minor durata del periodo di osservazione della fase tossicomane. Conformemente alla letteratura la perdita di persone care, il divorzio dei familiari ed il sentirsi trascurato-abbandonato sono gli eventi giudicati più importanti prima della tossicodipendenza. Tali eventi si ritrovano anche dopo, ma i tossicodipendenti tendono a giudicare anche le conseguenze legali correlate alla pratica tossicomane come eventi importanti. Minore frequenza ed importanza si rileva per gli abusi fisici e

sessuali. Durante la pratica tossicomana infine le reazioni tipiche del PTSD tendono ad essere applicate agli eventi stressanti con maggiore intensità.

Le correlazioni fra PTSD e SUD sembrano quindi estendersi anche al piano clinico-sintomatologico di “spettro”.

Bibliografia

1. Reynolds M, Mezey G, Chapman M, Wheeler M, Drummond C, Baldacchino A. Co-morbid post-traumatic stress disorder in a substance misusing clinical population. *Drug Alcohol Depend.* 2005 Mar 7;77(3):251-8.
2. Johnson SD, Striley C, Cottler LB. The association of substance use disorders with trauma exposure and PTSD among African American drug users. *Addict Behav.* 2006 Nov;31(11):2063-73.
3. Covington SS. Women and addiction: a trauma-informed approach. *J Psychoactive Drugs.* 2008 Nov;Suppl 5:377-85.
4. Driessen M, Schulte S, Luedecke C, Schaefer I, Sutmann F, Ohlmeier M, et al. Trauma and PTSD in patients with alcohol, drug, or dual dependence: a multi-center study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Mar;32(3):481-8.
5. Cacciola JS, Koppenhaver JM, Alterman AI, McKay JR. Posttraumatic stress disorder and other psychopathology in substance abusing patients. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Apr 1;101(1-2):27-33.
6. Martinez-Raga J, Didia-Attas J, Ruiz M, Knecht CC, Cepeda S, San Molina L, et al. [Post-traumatic stress disorder and substance use disorder: epidemiology, nature and neurobiology]. *Vertex.* 2005 Sep-Oct;16(63):325-31.
7. Canetti L, Bachar E, Galili-Weisstub E, De-Nour AK, Shalev AY. Parental bonding and mental health in adolescence. *Adolescence.* 1997 Summer;32(126):381-94.
8. Newcomb MD, Felix-Ortiz M. Multiple protective and risk factors for drug use and abuse: cross-sectional and prospective findings. *J Pers Soc Psychol.* 1992 Aug;63(2):280-96.
9. Petraitis J, Flay BR, Miller TQ. Reviewing theories of adolescent substance use: organizing pieces in the puzzle. *Psychol Bull.* 1995 Jan;117(1):67-86.
10. Brook JS, Nomura C, Cohen P. Prenatal, perinatal, and early childhood risk factors and drug involvement in adolescence. *Genet Soc Gen Psychol Monogr.* 1989 May;115(2):221-41.
11. Moran PB, Vuchinich S, Hall NK. Associations between types of maltreatment and substance use during adolescence. *Child Abuse Negl.* 2004 May;28(5):565-74.
12. Hyman SM, Garcia M, Sinha R. Gender specific associations between types of childhood maltreatment and the onset, escalation and severity of substance use in cocaine dependent adults. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2006;32(4):655-64.
13. Torresani S, Favaretto E, Zimmermann C. Parental representations in drug-dependent patients and their parents. *Compr Psychiatry.* 2000 Mar-Apr;41(2):123-9.
14. Grant JE, Kim SW. Parental bonding in pathological gambling disorder. *Psychiatr Q.* 2002 Fall;73(3):239-47.
15. Narita T, Sato T, Hirano S, Gota M, Sakado K, Uehara T. Parental child-rearing behavior as measured by the Parental Bonding Instrument in a Japanese population: factor structure and relationship to a lifetime history of depression. *J Affect Disord.* 2000 Jan-Mar;57(1-3):229-34.

16. Joyce PR, Sellman D, Wells E, Frampton CM, Bushnell JA, Oakley-Browne M, et al. Parental bonding in men with alcohol disorders: a relationship with conduct disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 1994 Sep;28(3):405-11.
17. Chambers JA, Power KG, Loucks N, Swanson V. Psychometric properties of the Parental Bonding Instrument and its association with psychological distress in a group of incarcerated young offenders in Scotland. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2000 Jul;35(7):318-25.
18. Scinto A, Marinangeli MG, Kalyvoka A, Daneluzzo E, Rossi A. [The use of the Italian version of the Parental Bonding Instrument (PBI) in a clinical sample and in a student group: an exploratory and confirmatory factor analysis study]. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 1999 Oct-Dec;8(4):276-83.
19. Bernardi E, Jones M, Tennant C. Quality of parenting in alcoholics and narcotic addicts. *Br J Psychiatry*. 1989 May;154:677-82.
20. Schweitzer RD, Lawton PA. Drug abusers' perceptions of their parents. *Br J Addict*. 1989 Mar;84(3):309-14.
21. Gerra G, Angioni L, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bertacca S, et al. Substance use among high-school students: relationships with temperament, personality traits, and parental care perception. *Subst Use Misuse*. 2004 Jan;39(2):345-67.
22. Lancaster G, Rollinson L, Hill J. The measurement of a major childhood risk for depression: comparison of the Parental Bonding Instrument (PBI) 'Parental Care' and the Childhood Experience of Care and Abuse (CECA) 'Parental Neglect'. *J Affect Disord*. 2007 Aug;101(1-3):263-7.
23. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jan;64(1):49-56.
24. Roy A. Self-rated childhood emotional neglect and CSF monoamine indices in abstinent cocaine-abusing adults: possible implications for suicidal behavior. *Psychiatry Res*. 2002 Sep 15;112(1):69-75.
25. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH, et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med*. 1986 May 22;314(21):1329-35.
26. Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben U, Grimm W, Beyer H, Muller OA, et al. Human corticotropin-releasing hormone in depression--correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biol Psychiatry*. 1986 Jun;21(7):601-11.
27. Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*. 1995 Oct;62(4):340-7.
28. Krishnan KRR RK, Reed DR, Smith M, Chappell P, Saunders WB. The corticotropin-releasing factor stimulation test in patients with major depression: relationship to dexamethasone suppression test results. *Depression*. 1993;1:133-6.
29. Sher L. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in the pathophysiology of alcohol misuse and suicidal behavior in adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. 2007 Jan-Mar;19(1):3-9.
30. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*. 1999 Jan;160(1):1-12.

31. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*. 2000 Aug 2;284(5):592-7.
32. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am*. 2002 Jun;25(2):397-426, vii-viii.
33. Nicolson NA. Childhood parental loss and cortisol levels in adult men. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Sep;29(8):1012-8.
34. Bugental DB, Martorell GA, Barraza V. The hormonal costs of subtle forms of infant maltreatment. *Horm Behav*. 2003 Jan;43(1):237-44.
35. Oswald LM, Wong DF, McCaul M, Zhou Y, Kuwabara H, Choi L, et al. Relationships among ventral striatal dopamine release, cortisol secretion, and subjective responses to amphetamine. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Apr;30(4):821-32.
36. Duval F, Mokrani MC, Monreal-Ortiz JA, Fattah S, Champeval C, Schulz P, et al. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Aug;31(7):876-88.
37. Gerra G, Leonardi C, Cortese E, Zaimovic A, Dell'agnello G, Manfredini M, et al. Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts: relation with psychiatric symptoms and biological correlates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Apr;33(4):601-10.
38. Gerra G, Leonardi C, Cortese E, Zaimovic A, Dell'Agnello G, Manfredini M, et al. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol plasma levels directly correlate with childhood neglect and depression measures in addicted patients. *Addict Biol*. 2008 Mar;13(1):95-104.
39. Breslau N, Davis GC, Schultz LR. Posttraumatic stress disorder and the incidence of nicotine, alcohol, and other drug disorders in persons who have experienced trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Mar;60(3):289-94.
40. Lu W, Mueser KT, Rosenberg SD, Jankowski MK. Correlates of adverse childhood experiences among adults with severe mood disorders. *Psychiatr Serv*. 2008 Sep;59(9):1018-26.
41. Vermetten E. [Stress, trauma, and post-traumatic stress disorder]. *Tijdschr Psychiatr*. 2009;51(8):595-602.
42. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*. 2009 Jan;14(1 Suppl 1):13-24.
43. Jacobsen LK, Southwick SM, Kosten TR. Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug;158(8):1184-90.
44. Staiger PK, Melville F, Hides L, Kambouropoulos N, Lubman DI. Can emotion-focused coping help explain the link between posttraumatic stress disorder severity and triggers for substance use in young adults? *J Subst Abuse Treat*. 2009 Mar;36(2):220-6.
45. De Bellis MD. Developmental traumatology: a contributory mechanism for alcohol and substance use disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2002 Jan-Feb;27(1-2):155-70.
46. Rao U, Hammen CL, Poland RE. Mechanisms underlying the comorbidity between depressive and addictive disorders in adolescents: interactions between stress and HPA activity. *Am J Psychiatry*. 2009 Mar;166(3):361-9.

47. Shea A, Walsh C, Macmillan H, Steiner M. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Feb;30(2):162-78.
48. Marshall RD, Garakani A. Psychobiology of the acute stress response and its relationship to the psychobiology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2002 Jun;25(2):385-95.
49. Goeders NE. Stress and cocaine addiction. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jun;301(3):785-9.
50. Sinha R, Catapano D, O'Malley S. Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Mar;142(4):343-51.
51. Elman I, Lukas SE, Karlsgodt KH, Gasic GP, Breiter HC. Acute cortisol administration triggers craving in individuals with cocaine dependence. *Psychopharmacol Bull*. 2003 Summer;37(3):84-9.
52. Sinha R. Modeling stress and drug craving in the laboratory: implications for addiction treatment development. *Addict Biol*. 2009 Jan;14(1):84-98.
53. Sinha R, Garcia M, Paliwal P, Kreek MJ, Rounsaville BJ. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Mar;63(3):324-31.
54. Sher L, Oquendo MA, Grunebaum MF, Burke AK, Huang YY, Mann JJ. CSF monoamine metabolites and lethality of suicide attempts in depressed patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Jan;17(1):12-5.
55. Lovallo WR. Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. *Int J Psychophysiol*. 2006 Mar;59(3):195-202.
56. Dai X, Thavundayil J, Santella S, Gianoulakis C. Response of the HPA-axis to alcohol and stress as a function of alcohol dependence and family history of alcoholism. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Apr;32(3):293-305.
57. Huizink AC, Greaves-Lord K, Oldehinkel AJ, Ormel J, Verhulst FC. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and smoking and drinking onset among adolescents: the longitudinal cohort TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS). *Addiction*. 2009 Nov;104(11):1927-36.
58. Koob GF. Stress, corticotropin-releasing factor, and drug addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;897:27-45.
59. Bruijnzeel AW, Gold MS. The role of corticotropin-releasing factor-like peptides in cannabis, nicotine, and alcohol dependence. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005 Nov;49(3):505-28.
60. Valdez GR, Koob GF. Allostasis and dysregulation of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y systems: implications for the development of alcoholism. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004 Dec;79(4):671-89.
61. Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1149-59.
62. Derijk RH. Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):340-52.
63. Gerra G, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bubici C, Mossini M, et al. Aggressive responding in abstinent heroin addicts: neuroendocrine and personality correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Jan;28(1):129-39.
64. Gerra G, Zaimovic A, Ampollini R, Giusti F, Delsignore R, Raggi MA, et al. Experimentally induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxy-

- methamphetamine ("Ecstasy") use history: psychobiological correlates. *J Subst Abuse*. 2001;13(4):471-91.
65. Gerra G, Zaimovic A, Raggi MA, Giusti F, Delsignore R, Bertacca S, et al. Aggressive responding of male heroin addicts under methadone treatment: psychometric and neuroendocrine correlates. *Drug Alcohol Depend*. 2001 Dec 1;65(1):85-95.
 66. Sinha R, Fox HC, Hong KA, Bergquist K, Bhagwagar Z, Siedlarz KM. Enhanced negative emotion and alcohol craving, and altered physiological responses following stress and cue exposure in alcohol dependent individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Apr;34(5):1198-208.
 67. Sinha R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Oct;1141:105-30.
 68. Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2002;16(1):14-38.
 69. Strawn JR, Geraciotti TD, Jr. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(3):260-71.
 70. Geraciotti TD, Jr., Baker DG, Ekhtor NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug;158(8):1227-30.
 71. Geraciotti TD, Jr., Baker DG, Kasckow JW, Strawn JR, Jeffrey Mulchahey J, Dashevsky BA, et al. Effects of trauma-related audiovisual stimulation on cerebrospinal fluid norepinephrine and corticotropin-releasing hormone concentrations in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 May;33(4):416-24.
 72. Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY. Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry*. 1998 Dec 15;44(12):1305-13.
 73. Delahanty DL, Nugent NR. Predicting PTSD prospectively based on prior trauma history and immediate biological responses. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jul;1071:27-40.
 74. Smith RJ, Aston-Jones G. Noradrenergic transmission in the extended amygdala: role in increased drug-seeking and relapse during protracted drug abstinence. *Brain Struct Funct*. 2008 Sep;213(1-2):43-61.
 75. Koob GF. Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Res*. 2009 Oct 13;1293:61-75.
 76. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Baroni MC, Delsignore R, Raggi MA, et al. Pivagabine effects on neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in humans. *Behav Brain Res*. 2001 Jul;122(1):93-101.
 77. Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Folli F, Maestri D, Tessoni A, et al. Neurotransmitter-hormonal responses to psychological stress in peripubertal subjects: relationship to aggressive behavior. *Life Sci*. 1998;62(7):617-25.
 78. Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Timpano M, Reali N, Bernasconi S, et al. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. *Neuropsychobiology*. 2000;42(2):82-92.
 79. Sofuoglu M, Sewell RA. Norepinephrine and stimulant addiction. *Addict Biol*. 2009 Apr;14(2):119-29.

80. Gabel S, Stadler J, Bjorn J, Shindledecker R, Bowden CL. Monoamine oxidase and homovanillic acid in boys with predispositions to substance abuse. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994 Oct;18(5):1137-42.
81. Uhart M, Wand GS. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research. *Addict Biol*. 2009 Jan;14(1):43-64.
82. Gerra G, Leonardi C, Cortese E, Zaimovic A, Dell'agnello G, Manfredini M, et al. Homovanillic acid (HVA) plasma levels inversely correlate with attention deficit-hyperactivity and childhood neglect measures in addicted patients. *J Neural Transm*. 2007;114(12):1637-47.
83. Feltenstein MW, See RE. The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacol*. 2008 May;154(2):261-74.
84. Dayan P. Dopamine, reinforcement learning, and addiction. *Pharmacopsychiatry*. 2009 May;42 Suppl 1:S56-65.
85. Lucas LR, Angulo JA, Le Moal M, McEwen BS, Piazza PV. Neurochemical characterization of individual vulnerability to addictive drugs in rats. *Eur J Neurosci*. 1998 Oct;10(10):3153-63.
86. Rouge-Pont F, Piazza PV, Kharouby M, Le Moal M, Simon H. Higher and longer stress-induced increase in dopamine concentrations in the nucleus accumbens of animals predisposed to amphetamine self-administration. A microdialysis study. *Brain Res*. 1993 Jan 29;602(1):169-74.
87. O'Dell LE. A psychobiological framework of the substrates that mediate nicotine use during adolescence. *Neuropharmacology*. 2009;56 Suppl 1:263-78.
88. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci*. 2002 Feb;5(2):169-74.
89. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1:2-19.
90. Carver CS, Johnson SL, Joormann J. Serotonergic function, two-mode models of self-regulation, and vulnerability to depression: what depression has in common with impulsive aggression. *Psychol Bull*. 2008 Nov;134(6):912-43.
91. Krakowski M. Violence and serotonin: influence of impulse control, affect regulation, and social functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Summer;15(3):294-305.
92. Gerra G, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Delsignore R, Caccavari R, et al. Neuroendocrine correlates of antisocial personality disorder in abstinent heroin-dependent subjects. *Addict Biol*. 2003 Mar;8(1):23-32.
93. Gerra G, Zaimovic A, Timpano M, Zambelli U, Begarani M, Marzocchi GF, et al. Neuroendocrine correlates of temperament traits in abstinent opiate addicts. *J Subst Abuse*. 2000;11(4):337-54.
94. Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Delsignore R, Baroni MC, Laviola G, et al. Neuroendocrine correlates of depression in abstinent heroin-dependent subjects. *Psychiatry Res*. 2000 Nov 20;96(3):221-34.
95. Soloff PH, Lynch KG, Moss HB. Serotonin, impulsivity, and alcohol use disorders in the older adolescent: a psychobiological study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 Nov;24(11):1609-19.
96. Gerra G, Garofano L, Castaldini L, Rovetto F, Zaimovic A, Moi G, et al. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with

- temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. *J Neural Transm.* 2005 Oct;112(10):1397-410.
97. Gerra G, Garofano L, Zaimovic A, Moi G, Branchi B, Bussandri M, et al. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with smoking behavior among adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005 May 5;135B(1):73-8.
 98. Gerra G, Garofano L, Santoro G, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, et al. Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004 Apr 1;126B(1):37-42.
 99. Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, Volavka J, Pohjalainen T, Ryynanen OP, et al. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry.* 1999 Jul;4(4):385-8.
 100. van Goozen SH, Fairchild G. Neuroendocrine and neurotransmitter correlates in children with antisocial behavior. *Horm Behav.* 2006 Nov;50(4):647-54.
 101. Ichise M, Vines DC, Gura T, Anderson GM, Suomi SJ, Higley JD, et al. Effects of early life stress on [11C]DASB positron emission tomography imaging of serotonin transporters in adolescent peer- and mother-reared rhesus monkeys. *J Neurosci.* 2006 Apr 26;26(17):4638-43.
 102. Malcolm RJ. GABA systems, benzodiazepines, and substance dependence. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 3:36-40.
 103. Davis M, Ressler K, Rothbaum BO, Richardson R. Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biol Psychiatry.* 2006 Aug 15;60(4):369-75.
 104. Koob GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003 Dec;13(6):442-52.
 105. Barros VG, Berger MA, Martijena ID, Sarchi MI, Perez AA, Molina VA, et al. Early adoption modifies the effects of prenatal stress on dopamine and glutamate receptors in adult rat brain. *J Neurosci Res.* 2004 May 15;76(4):488-96.
 106. Sircar R, Mallinson K, Goldbloom LM, Kehoe P. Postnatal stress selectively upregulates striatal N-methyl-D-aspartate receptors in male rats. *Brain Res.* 2001 Jun 15;904(1):145-8.
 107. Petrakis IL, Limoncelli D, Gueorguieva R, Jatlow P, Boutros NN, Trevisan L, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in individuals with a family vulnerability to alcoholism. *Am J Psychiatry.* 2004 Oct;161(10):1776-82.
 108. Phelps LE, Brutsche N, Moral JR, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate CA, Jr. Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Biol Psychiatry.* 2009 Jan 15;65(2):181-4.
 109. Nikoshkov A, Drakenberg K, Wang X, Horvath MC, Keller E, Hurd YL. Opioid neuropeptide genotypes in relation to heroin abuse: dopamine tone contributes to reversed mesolimbic proenkephalin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jan 15;105(2):786-91.
 110. Newport DJ, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol.* 2000 Apr;10(2):211-8.
 111. Roth-Deri I, Green-Sadan T, Yadid G. Beta-endorphin and drug-induced reward and reinforcement. *Prog Neurobiol.* 2008 Sep;86(1):1-21.

112. Racz I, Schurmann B, Karpushova A, Reuter M, Cichon S, Montag C, et al. The opioid peptides enkephalin and beta-endorphin in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2008 Dec 1;64(11):989-97.
113. Olmstead MC, Ouagazzal AM, Kieffer BL. Mu and delta opioid receptors oppositely regulate motor impulsivity in the signaled nose poke task. *PLoS One*. 2009;4(2):e4410.
114. Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res*. 2008;167:171-86.
115. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry*. 2006 Aug 15;60(4):376-82.
116. Liberzon I, Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res*. 2008;167:151-69.
117. Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy DN, Caviness VS, et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1;64(3):192-202.
118. Yucel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Jun;65(6):694-701.
119. Pitman RK, Gilbertson MW, Gurvits TV, May FS, Lasko NB, Metzger LJ, et al. Clarifying the origin of biological abnormalities in PTSD through the study of identical twins discordant for combat exposure. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jul;1071:242-54.
120. Teicher MH, Tomoda A, Andersen SL. Neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment: are results from human and animal studies comparable? *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jul;1071:313-23.
121. Whittle S, Yap MB, Yucel M, Sheeber L, Simmons JG, Pantelis C, et al. Maternal responses to adolescent positive affect are associated with adolescents' reward neuroanatomy. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2009 Sep;4(3):247-56.
122. Boes AD, Bechara A, Tranel D, Anderson SW, Richman L, Nopoulos P. Right ventromedial prefrontal cortex: a neuroanatomical correlate of impulse control in boys. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2009 Mar;4(1):1-9.
123. Rubia K, Smith AB, Halari R, Matsukura F, Mohammad M, Taylor E, et al. Disorder-specific dissociation of orbitofrontal dysfunction in boys with pure conduct disorder during reward and ventrolateral prefrontal dysfunction in boys with pure ADHD during sustained attention. *Am J Psychiatry*. 2009 Jan;166(1):83-94.
124. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jul;1071:67-79.
125. Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry*. 1996 Sep;57(9):390-4.
126. Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry*. 2000 Mar 15;47(6):526-39.
127. Moeller SJ, Maloney T, Parvaz MA, Dunning JP, Alia-Klein N, Woicik PA, et al. Enhanced choice for viewing cocaine pictures in cocaine addiction. *Biol Psychiatry*. 2009 Jul 15;66(2):169-76.

128. Zijlstra F, Veltman DJ, Booij J, van den Brink W, Franken IH. Neurobiological substrates of cue-elicited craving and anhedonia in recently abstinent opioid-dependent males. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Jan 1;99(1-3):183-92.
129. Wessa M, Flor H. Failure of extinction of fear responses in posttraumatic stress disorder: evidence from second-order conditioning. *Am J Psychiatry.* 2007 Nov;164(11):1684-92.
130. Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol.* 1999;375(1-3):13-30.
131. Peters J, Kalivas PW, Quirk GJ. Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex. *Learn Mem.* 2009 May;16(5):279-88.
132. Rauch SL, Shin LM, Segal E, Pitman RK, Carson MA, McMullin K, et al. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. *Neuroreport.* 2003 May 23;14(7):913-6.
133. Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, Ohtani T, Yamada H, Abe O, et al. Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jul 22;100(15):9039-43.
134. Woodward SH, Kaloupek DG, Streeter CC, Martinez C, Schaer M, Eliez S. Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry.* 2006 Apr 1;59(7):582-7.
135. Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, et al. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Feb;61(2):168-76.
136. Britton JC, Phan KL, Taylor SF, Fig LM, Liberzon I. Corticolimbic blood flow in posttraumatic stress disorder during script-driven imagery. *Biol Psychiatry.* 2005 Apr 15;57(8):832-40.
137. Bremner JD, Narayan M, Staib LH, Southwick SM, McGlashan T, Charney DS. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 1999 Nov;156(11):1787-95.
138. Lanius RA, Williamson PC, Hopper J, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, et al. Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *Biol Psychiatry.* 2003 Feb 1;53(3):204-10.
139. Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, Wedig MM, McMullin K, Martis B, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Mar;62(3):273-81.
140. Bremner JD, Vermetten E, Vythilingam M, Afzal N, Schmahl C, Elzinga B, et al. Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2004 Mar 15;55(6):612-20.
141. Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, et al. Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biol Psychiatry.* 2009 Jan 15;65(2):160-4.
142. Cohen RA, Grieve S, Hoth KF, Paul RH, Sweet L, Tate D, et al. Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biol Psychiatry.* 2006 May 15;59(10):975-82.
143. Kreek MJ, Nielsen DA, LaForge KS. Genes associated with addiction: alcoholism, opiate, and cocaine addiction. *Neuromolecular Med.* 2004;5(1):85-108.

144. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*. 2002 Nov;5(11):1242-7.
145. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002 Jul 19;297(5580):400-3.
146. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, et al. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*. 2002;7(8):903-7.
147. Broekman BF, Olff M, Boer F. The genetic background to PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(3):348-62.
148. Young SE, Smolen A, Corley RP, Krauter KS, DeFries JC, Crowley TJ, et al. Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children. *Am J Med Genet*. 2002 Mar 8;114(2):144-9.
149. Gerra G, Garofano L, Pellegrini C, Bosari S, Zaimovic A, Moi G, et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behaviour in heroin-dependent patients. *Addict Biol*. 2005 Sep;10(3):275-81.
150. Noble EP. The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. *Pharmacogenomics*. 2000 Aug;1(3):309-33.
151. Oroszi G, Goldman D. Alcoholism: genes and mechanisms. *Pharmacogenomics*. 2004 Dec;5(8):1037-48.
152. Wagner S, Baskaya O, Lieb K, Dahmen N, Tadic A. The 5-HTTLPR polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsivity in patients with Borderline Personality Disorder. *J Psychiatr Res*. 2009 Sep;43(13):1067-72.
153. Steiger H, Richardson J, Joobar R, Israel M, Bruce KR, Ng Ying Kin NM, et al. Dissocial behavior, the 5HTTLPR polymorphism, and maltreatment in women with bulimic syndromes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Jan 5;147B(1):128-30.
154. Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Alm PO, Ohrvik J, Leppert J, et al. Role of the serotonin transporter gene and family function in adolescent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Apr;29(4):564-70.
155. Conner BT, Noble EP, Berman SM, Ozkaragoz T, Ritchie T, Antolin T, et al. DRD2 genotypes and substance use in adolescent children of alcoholics. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Sep 1;79(3):379-87.
156. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002 Aug 2;297(5582):851-4.
157. Gerra G, Zaimovic A, Castaldini L, Garofano L, Manfredini M, Somaini L, et al. Relevance of perceived childhood neglect, 5-HTT gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysregulation to substance abuse susceptibility. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010 Apr 5;153B(3):715-22.
158. Brady KT, Killeen TK, Brewerton T, Lucerini S. Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 7:22-32.
159. Cottler LB, Compton WM, 3rd, Mager D, Spitznagel EL, Janca A. Posttraumatic stress disorder among substance users from the general population. *Am J Psychiatry*. 1992 May;149(5):664-70.

160. Brown PJ, Recupero PR, Stout R. PTSD substance abuse comorbidity and treatment utilization. *Addict Behav.* 1995 Mar-Apr;20(2):251-4.
161. Grice DE, Dustan LR, Brady KT. Assault, substance abuse, and Axis I comorbidity. *Am J Addict.* 1995;4:1-9.
162. Dansky BS, Brady KT, Saladin ME, Killeen T, Becker S, Roitzsch J. Victimization and PTSD in individuals with substance use disorders: gender and racial differences. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1996 Feb;22(1):75-93.
163. Grice DE, Brady KT, Dustan LR, Malcoolm R, Kilpatrick DG. Sexual and physical assault history and posttraumatic stress disorder in substance-dependent individuals
. *Am J Addictions.* 1995;4:297-305.
164. Dansky BS, Saladin ME, Brady KT, Kilpatrick DG, Resnick HS. Prevalence of victimization and posttraumatic stress disorder among women with substance use disorders: comparison of telephone and in-person assessment samples. *Int J Addict.* 1995 Jul;30(9):1079-99.
165. Swendsen JD, Tennen H, Carney MA, Affleck G, Willard A, Hromi A. Mood and alcohol consumption: an experience sampling test of the self-medication hypothesis. *J Abnorm Psychol.* 2000 May;109(2):198-204.
166. Bremner JD, Southwick SM, Darnell A, Charney DS. Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *Am J Psychiatry.* 1996 Mar;153(3):369-75.
167. Bolo PM. Substance abuse and anxiety disorders. In: Gold MS, Slaby AE, editors. *Dual diagnosis in substance abuse.* New York: Marcel Dekker; 1991. p. 50-2.
168. Mirin SM, McKenna GJ. Combat zone adjustment: the role of marihuana test. *Mil Med.* 1975 Jul;140(7):482-3.
169. A.P.A. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn., Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
170. Bisby JA, Brewin CR, Leitz JR, Valerie Curran H. Acute effects of alcohol on the development of intrusive memories. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 Jul;204(4):655-66.
171. Zink T, Klesges L, Stevens S, Decker P. The development of a sexual abuse severity score: characteristics of childhood sexual abuse associated with trauma symptomatology, somatization, and alcohol abuse. *J Interpers Violence.* 2009 Mar;24(3):537-46.
172. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Affect Disord.* 2009 Jun;115(3):367-75.
173. van Zyl M, Oosthuizen PP, Seedat S. Post traumatic stress disorder: undiagnosed cases in a tertiary inpatient setting. *Afr J Psychiatry (Johannesbg).* 2008 May;11(2):119-22.
174. Hamner MB. PTSD and cocaine abuse. *Hosp Community Psychiatry.* 1993 Jun;44(6):591-2.
175. Daly OE. The use of stimulants in the treatment of post traumatic stress disorder: case report. *Hum Psychopharmacol.* 2000 Jun;15(4):295-300.
176. Deters PB, Novins DK, Fickenscher A, Beals J. Trauma and posttraumatic stress disorder symptomatology: patterns among American Indian adolescents in substance abuse treatment. *Am J Orthopsychiatry.* 2006 Jul;76(3):335-45.

177. Scott J, Chant D, Andrews G, Martin G, McGrath J. Association between trauma exposure and delusional experiences in a large community-based sample. *Br J Psychiatry*. 2007 Apr;190:339-43.
178. Doblin R. A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. *J Psychoactive Drugs*. 2002 Apr-Jun;34(2):185-94.
179. Kosten TR, Fontana A, Sernyak MJ, Rosenheck R. Benzodiazepine use in posttraumatic stress disorder among veterans with substance abuse. *J Nerv Ment Dis*. 2000 Jul;188(7):454-9.
180. Risse SC, Whitters A, Burke J, Chen S, Scurfield RM, Raskind MA. Severe withdrawal symptoms after discontinuation of alprazolam in eight patients with combat-induced posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990 May;51(5):206-9.
181. Triffleman EG, Marmar CR, Delucchi KL, Ronfeldt H. Childhood trauma and posttraumatic stress disorder in substance abuse inpatients. *J Nerv Ment Dis*. 1995 Mar;183(3):172-6.
182. Maremmani I, Castrogiovanni P. DAH-RS: Drug Addiction History Rating Scale. Pisa: University Press; 1989.
183. Dell'Osso L, Carmassi C, Rucci P, Conversano C, Shear MK, Calugi S, et al. A multidimensional spectrum approach to post-traumatic stress disorder: comparison between the Structured Clinical Interview for Trauma and Loss Spectrum (SCI-TALS) and the Self-Report instrument (TALS-SR). *Compr Psychiatry*. 2009 Sep-Oct;50(5):485-90.
184. Dell'osso L, Shear MK, Carmassi C, Rucci P, Maser JD, Frank E, et al. Validity and reliability of the Structured Clinical Interview for the Trauma and Loss Spectrum (SCI-TALS). *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2008;4:2.
185. O'Doherty F, Davies JB. Life events and addiction: a critical review. *British Journal of Addiction*. 1987;82(2):127-37.
186. Mills KL, Teesson M, Ross J, Peters L. Trauma, PTSD, and substance use disorders: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):652-8.
187. Parsons LH, Smith AD, Justice JB, Jr. Basal extracellular dopamine is decreased in the rat nucleus accumbens during abstinence from chronic cocaine. *Synapse*. 1991 Sep;9(1):60-5.
188. Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, Chen SA, Kenny PJ, Markou A, et al. Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 Jan;27(8):739-49.

Tabella I: dati socio-demografici.

Età (anni) M±sd (range)	35.91±10.6 (17-61)
Sesso	
<i>Maschi</i>	61 (74.4%)
<i>Femmine</i>	21 (25.6%)
Attività lavorativa	
<i>Studenti</i>	3 (3.7%)
<i>Colletti bianchi</i>	22 (26.8%)
<i>Colletti blu</i>	26 (31.7%)
<i>Disoccupati</i>	31 (37.8%)
Provenienza sociale	
<i>Colletti bianchi</i>	44 (53.7%)
<i>Colletti blu</i>	34 (41.5%)
<i>Disoccupati</i>	4 (4.9%)
Stato civile	
<i>Non coniugato</i>	57 (69.5%)
<i>Coniugato</i>	25 (30.5%)
Istruzione	
<i>>8 anni</i>	37 (45.1%)
<i><8 anni</i>	45 (54.9%)
Condizioni economiche	
<i>Scadenti</i>	8 (9.8%)
<i>Sufficienti</i>	74 (90.2%)
Situazione di vita	
<i>Vive da solo</i>	37 (45.1%)
<i>Vive in famiglia</i>	45 (54.9%)
Provenienza geografica	
<i>Centro-Nord</i>	76 (92.7%)
<i>Sud</i>	6 (7.3%)
Residenza geografica	
<i>Centro-Nord</i>	82 (100.0%)
Provenienza ambientale	
<i>Piccoli centri</i>	3 (3.7%)
<i>Grossi centri</i>	79 (96.3%)
Residenza ambientale	
<i>Piccoli centri</i>	3 (3.7%)
<i>Grossi centri</i>	79 (96.3%)

Tabella II: Storia tossicomantica e periodi di osservazione

Patologia somatica	30 (36.6%)			
Psicopatologia	30 (36.6%)			
Problemi di lavoro	31 (37.8%)			
Problemi in famiglia	52 (63.4%)			
Problemi sessuali	39 (47.6%)			
Problemi di tempo libero	39 (47.6%)			
Problemi legali	44 (53.7%)			
Poliabuso	58 (70.7%)			
Uso giornaliero	78 (97.5%)			
Uso da “ <i>stables</i> ”	33 (41.3%)			
Periodica astensione	65 (81.3%)			
Fase della “ <i>porta girevole</i> ”	72 (90.0%)			
Tipologia				
<i>Reattivi</i>	3 (3.8%)			
<i>Autoterapici</i>	0 (0.0%)			
<i>Metabolici</i>	77 (96.3%)			
Primo trattamento	28 (35.0%)			
Età uso continuativo	20.51±5.3 (13-43)			
Durata dipendenza (mesi)	178.40±113.7 (5-432)			
Età 1° contatto terapeutico	24.92±7.9 (16-60)			
Durata periodo di osservazione	Mesi (range)	n° (%)	Z	P
<i>Prima dell’inizio della tossicodip.</i>	246±64 (156-516)	56 (68.3)	3.96	0.0001
<i>Dopo l’inizio della tossicodip.</i>	174±113 (5-436)	25 (30.4)		

Tabella III: Presenza-assenza di eventi stressanti prima e dopo l'inizio della pratica tossicomantica.

	DOPO n° (%)		WILCOXON MATCHED-PAIRS SIGNED-RANKS TEST		
PRIMA [n° (%)]	NO	SI	RANKS	Z	P
Eventi di perdita (<i>tals 1-10</i>)	↓	↓	3 – Ranks 9 + Ranks 70 Ties	-1.52	0.126
NO [11 (13.4)] →	2 (2.4)	9 (11)			
SI [71 (86.6)] →	3 (3.7)	68 (82.9)			
Eventi pot. traumatici (<i>Tals 38-58</i>)			3 – Ranks 4 + Ranks 75 Ties	-0.33	0.735
NO [4 (4.9)] →	0 (0)	4 (4.9)			
SI [78 (95.1)] →	3 (3.7)	75 (91.4)			
Totale Eventi (<i>di perdita + traumatici</i>)			1 – Ranks 1 + Ranks 80 Ties	0.00	1.00
NO [1 (1.2)] →	0 (0)	1 (1.2)			
SI [81 (98.8)] →	1 (1.2)	80 (97.6)			

Tabella IV: Eventi di perdita e potenzialmente traumatici, prima e dopo l'inizio della pratica tossicomana, giudicati come i più importanti

EVENTO	PRIMA n° (%)	DOPO n° (%)
1. Cambiamento di casa, scuola, lavoro, delle persone che si prendevano cura di lei, etc, che non avrebbe voluto o di cui si è pentito	2 (2.4)	2 (2.5)
2. Separazione da un caro amico, partner sentimentale, o familiare a causa di un trasloco, di una ospedalizzazione, del servizio militare, o a causa di una discussione o di un disaccordo	1 (1.2)	3 (3.7)
3. Rottura del rapporto con un partner sentimentale o con un caro amico che le ha provocato dolore	3 (3.7)	7 (8.6)
4. Divorzio	8 (9.9)	3 (3.7)
5. Perdita o morte di animale domestico cui era affezionato	3 (3.7)	0 (0.0)
6. Sentirsi trascurato o abbandonato	5 (6.2)	2 (2.5)
7. Morte di un caro amico o di un familiare	23 (28.4)	33 (40.7)
8. Aborto (spontaneo o volontario) o morte alla nascita	2 (2.5)	3 (3.7)
38. Ripetuti fallimenti a scuola o sul lavoro	3 (3.7)	1 (1.2)
39. Ripetute e gravi discussioni in famiglia	4 (4.9)	0 (0.0)
40. Essere ripetutamente preso in giro o molestato	1 (1.2)	0 (0.0)
41. Essere picchiato o minacciato fisicamente	1 (1.2)	1 (1.2)
44. Stupro	4 (4.9)	2 (2.5)
45. Subire una denuncia o un'azione disciplinare	2 (2.5)	1 (1.2)
46. Essere arrestato o incriminato	3 (3.7)	12 (14.8)
47. Evento che ha seriamente minacciato il suo benessere, impiego, livello professionale, stato sociale o sicurezza economica	1 (1.2)	0 (0.0)
48. Grave malattia, importante intervento chirurgico o altra procedura medica stressante	4 (4.9)	3 (3.7)
49. Grave incidente o infortunio	3 (3.7)	0 (0.0)
51. Essere minacciato da criminali e/o terroristi	0 (0)	1 (1.2)
52. Subire un crimine	1 (1.2)	1 (1.2)
53. Trovarsi in una zona di guerra	1 (1.2)	1 (1.2)
55. Altro	1 (1.2)	3 (3.7)
56. Essere stato testimone di un evento disturbante	4 (4.9)	2 (2.5)
57. Sentirsi disturbato dal racconto di uno che ha subito questi tipi di evento	1 (1.2)	0 (0.0)

Tabella V: Numero di eventi stressanti prima e dopo l'inizio della pratica tossicomane e reazioni ad essi.

	PRIMA M±sd	DOPO M±sd	WILCOXON MATCHED-PAIRS SIGNED-RANKS TEST		
			RANKS	Z	P
1. Eventi di perdita (<i>tals 1-10</i>)	3.37±2.5	4.28±2.1	24 – Ranks 43 + Ranks 15 Ties	-3.57	0.0004
3. Eventi pot. traumatici (<i>Tals 38-58</i>)	5.57±3.5	6.81±3.4	19 – Ranks 52 + Ranks 11 Ties	-3.66	0.0002
Totale eventi (<i>di perdita e traumatici</i>)	8.95±5.3	11.09±4.9	16 – Ranks 55 + Ranks 11 Ties	-4.23	0.0000
2. Reazione agli eventi perdita (<i>tals 11-30</i>)	7.54±4.8	8.66±4.8	20 – Ranks 41 + Ranks 7 Ties	-2.38	0.0169
4. Reazione all'evento più grave (<i>tals 59-76</i>)	7.17±3.6	7.28±4.0	34 – Ranks 35 + Ranks 11 Ties	-0.36	0.7153
5. Rievocaz. dell'evento più grave (<i>tals 77-85</i>)	3.46±2.3	3.98±2.6	24 – Ranks 34 + Ranks 22 Ties	-1.97	0.0474
6. Evitamento ed ottundimento emozioni dell'evento più grave (<i>tals 86-96</i>)	4.07±3.0	4.71±3.2	23 – Ranks 38 + Ranks 19 Ties	-2.13	0.0326
7. Comportamenti disadattativi all'evento più grave (<i>tals 97-104</i>)	2.01±2.2	2.90±2.3	13 – Ranks 46 + Ranks 21 Ties	-3.77	0.0002
8. Arousal dopo l'evento più grave (<i>tals 105-109</i>)	2.00±1.5	2.52±1.7	19 – Ranks 35 + Ranks 26 Ties	-2.72	0.0063
9. Personalità e rischio di PTSD (<i>tals 110-116</i>)	3.84±1.9	3.82±1.9	29 – Ranks 31 + Ranks 22 Ties	0.17	0.8598

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la Prof.ssa Liliana Dell'Osso per avermi dato la possibilità di preparare la mia tesi nel Dipartimento di Psichiatria.

Un ringraziamento particolare va al Prof. Icro Maremmani per avermi seguito con disponibilità, attenzione e per gli spunti e i suggerimenti che mi ha dato per la realizzazione di questo mio lavoro.

Un sentito grazie va a tutti gli operatori del Ser.T di Viareggio, in particolare alla Dott.ssa Mirella Aglietti; al Dott. Francesco Lamanna del Ser.T di Pisa; agli operatori del Ser.T di Lucca e alla Dott.ssa Paola Giusti.

Il mio ultimo, ma non per importanza, pensiero va ai miei genitori, senza i quali non sarei mai potuto arrivare a questo punto. Grazie per avermi incoraggiato, supportato e soprattutto sopportato in tutti questi anni di studio.